

**Die Schwannsche Zelle im Gewebsbild
pathologischer Veränderungen des
peripheren Nerven; Eine vergleichende
Studie unter Berücksichtigung
elektronenmikroskopischer Befunde
der letzten Jahre**

Wolfgang Thier

München 1974

Aus der Abteilung für Neuropathologie
(Vorstand: Prof. Dr. med. Otto Stochdorph)
beim Pathologischen Institut der Universi-
tät München.

DIE SCHWANNSCHE ZELLE IM GEWEBSBILD PATHOLOGISCHER VER-
ÄNDERUNGEN DES PERIPHEREN NERVEN; EINE VERGLEICHENDE
STUDIE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG ELEKTRONENMIKROSKOPISCHER
BEFUNDE DER LETZTEN JAHRE.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von

Wolfgang Thier

aus

Meerbusch

München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Otto Stochdorph

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. April 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0084

M e i n e n E l t e r n

m i t D a n k b a r k e i t

g e w i d m e t .

EINLEITUNG.

Am peripheren Nerven beobachtet man nur wenige im Grundsätzlichen verschiedene Reaktionen auf Schädigungen exogener oder endogener Art. Die wohl am besten bekannten pathologischen Vorgänge am peripheren Nerven sind die von Gombault (1880, 1881) erstmals beschriebene segmentale Demyelinisation und die sekundäre Degeneration nach Axondurchtrennung, oft nach Waller (1852) benannt. Eine weitere Reaktionsweise ist in der bei verschiedenen Krankheiten auftretenden in der klassischen Form aber bei der hypertrophischen Neuritis Dejerine - Sottas (1893) ausgebildeten "Zwiebelschalenbildung" des peripheren Nerven gegeben. Letztlich erwähnt seien Neurinom und Neurofibrom, Geschwülste des peripheren Nerven, die beide multipel im Krankheitsbild der v. Recklinghausenschen Neurofibromatose auftreten, ebenso aber auch solitär vorkommen können.

Aus morphologischer und physiologischer Sicht nimmt die Schwannzelle sich unter normalen wie auch pathologischen Bedingungen einzigartig aus. Bereits zu einem in der Ontogenese frühen Zeitpunkt werden die Axone peripherer Nerven - zunächst noch bündelweise - von Schwannschen Zellen umschlossen, um dann während des ganzen Lebens mit diesen in innigen Kontakt zu bleiben. Auffälligstes Merkmal der Schwannzelle ist der von ihr gebildete Markmantel, der in unterschiedlicher Dicke das Axon des peripheren Nerven umhüllt. Die Frage nach seiner Entstehung konnte mit den Arbeiten von Geren (1954) und Robertson (1955) geklärt werden. Demnach bildet die heranwachsende Schwannzelle um den Achsenzylinder, dem sie anfangs nur aufliegt, einen Zytoplasmawickel, in dessen Zentrum schließlich das Axon liegt. Im Bereich der Kerne ist die äußere Zytoplas-

mahülle leicht vorgewölbt, der Zellkern liegt dicht unter der Zellmembran, und der Achsenzylinder ist im Durchmesser vermindert bei gleichbleibender Dicke der Markscheide (Lehmann 1959). Das Zytoplasma im Kernbereich zeigt eine etwas stärkere Anreicherung von granuliertem Material, und mit zunehmender Entfernung vom Zellkern nimmt es mehr und mehr eine wabige Struktur an (Bargmann 1967).

Im elektronenmikroskopischen Bild haben die Schwannzellen ein schwach ausgebildetes endoplasmatisches Retikulum. Ribosomen sind in rosettenförmiger Anordnung und in mäßiger Zahl über das Zytoplasma verstreut. Ihre Mitochondrien sind gewöhnlich klein und nicht sehr zahlreich. Der gesamte Organellenbestand, darunter auch die Golgi Zonen, konzentriert sich normalerweise auf das kernnahe Zytoplasma (Hager 1968).

Der Zellmembran der Schwannzelle liegt außen eine Basalmembran auf, außerhalb derer sich das Endoneurium in zwei Lagen gliedert, die sogenannte Endoneuralscheide. Die innere Schicht (Plenk/Laidlaw) baut sich aus Kollagenfibrillen auf, die längs, quer und zirkulär verlaufen. Die äußere Schicht (Key/Retzius) enthält längsgerichtete Kollagenfibrillen stärkeren Durchmessers.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch Vergleich verschiedener histopathologischer Bilder, zum allgemeinen Verhalten der Schwannzellen unter pathologischen Verhältnissen Aussagen machen zu können. Dementsprechend soll auf Ähnlichkeiten und Übereinstimmungen zwischen den einzelnen Gewebs- und Zellbildern aufmerksam gemacht werden. Insbesondere wird auf die immer noch umstrittene Frage eingegangen, ob die Schwannzellen bindegewebige Strukturen bilden können. Abschließend soll noch eine Hypothese zur Pathogenese der Nervengeschwülste diskutiert werden. Der Arbeit liegt ein vergleichendes Studium der Literatur

zugrunde, besonders berücksichtigt wurden Arbeiten mit elektronenmikroskopischen Befunden.

Zur Nomenklatur muß noch eine Anmerkung gemacht werden. Allgemein soll von der Nervenfasershüllzelle als Schwannscher Zelle gesprochen werden, die mitunter auftretende Bezeichnung 'Remaksche Zelle' dient nur zur Vermeidung einer umständlichen Beschreibung der Hüllzelle vom pluriaxonalen Typ.

I. Segmentale Demyelinisation.

Ähnlich wie nach der vollständigen Unterbrechung der Nervenfaserkontinuität mit nachfolgender sekundärer Degeneration des distalen Nervenabschnittes kommt es im Anschluß an die selektive Degeneration der Markscheiden bei erhaltender Kontinuität der Axone zu einer hochgradigen Proliferation Schwannscher Zellen. Gombault hat bei der experimentellen Bleivergiftung des Kaninchens und verschiedenen degenerativen Erkrankungen des Menschen erstmals den Vorgang des segmentalen Markzerfalls erkannt und unterscheidet bereits zwei Phasen des histopathologischen Vorganges: die Phasen der Degeneration und der Regeneration. Stansky (1903) bestätigte dann die Befunde von Gombault und sprach von diskontinuierlichen Zerfallsprozessen. Der diskontinuierliche Zerfall der Nervenfaser wurde endgültig gesichert mit Einführung der Silberimprägnationsmethode.

Obgleich das histologische Bild der segmentalen Demyelinisation in vielem Ähnlichkeit mit dem der sekundären Degeneration zeigt (Zellproliferation, Myelinphagozytose, Remyelinisation), erscheint das Anfangsstadium unterschiedlich. Webster et al. (1961) berichten in ihrer Arbeit über die diphtherische Neuritis, einem Krankheitsbild, das mit segmentaler Degeneration einhergeht, daß sich Läsionen zuerst an den oberflächlichen Lamellen der Markscheide, an den Mesaxonen, den Axon-Schwannzell-Membranen und den Schnürringen manifestieren. Betroffen sind also primär Oberflächenstrukturen der Schwannzelle, während den Markscheidenalterationen bei der Wallerschen Degeneration tiefgreifende Axonalterationen vorausgehen (Wechsler und Hager, 1962).

Abhängig von Zeitpunkt und Ausprägungsgrad der Markscheidendegeneration zeigt der Markmantel des betreffenden Internodiums im histologischen Schnitt Auflockerungen,

einseitige Verlagerung und Aufsplitterung der wohlgeordneten Markstruktur bis zur vollständigen Auflösung. Als regelmäßigen Befund findet man in diesem Zustandsbild noch Reste des Myelins in Klumpen- oder Tropfenform im Zytoplasma der phagozytierenden Schwannzelle. Dyck (1969) stellt die folgenden vier Kriterien zur Diagnostizierung entmarkter Internodien auf: (1) nur ein Achsenzylinder ist in der Hüllzelle eingebettet, gegensätzlich zu dem Remakschen Zelltyp, der mehrere Axone einschließt, (2) der Durchmesser des Achsenzylinders ist gewöhnlich größer als der vergleichbarer markloser, (3) die Bildung des Ranvierschen Knotens wird vermißt, (4) das Zytoplasma der Schwannschen Zelle enthält häufig Abbauprodukte des Myelins, oder die Zelle ist in einiger Entfernung von einer Basalmembran, deren Konturen unregelmäßig verlaufen, umgeben.

Degeneration und Regeneration gehen fließend ineinander über. Als Beginn der Wiederherstellung ist die Wucherung der Schwannschen Zellen anzusehen, der die diskontinuierliche Entwicklung der Markscheide bei der Restitution folgt (Krücke 1955). Die Remyelinisierung setzt nach zwei bis drei Wochen ein. Aufgrund der abgelaufenen starken Proliferation Schwannscher Zellen wird durch den Vorgang der erneuten Segmentierung die Länge des alten Segments auf ein Drittel bis ein Viertel verkürzt.

Dieses relativ einfache Geschehen kann dadurch kompliziert werden, daß die Schädigung des Markmantels auch zur Degeneration und Unterbrechung des Axons führen kann, was die sekundäre Degeneration des distalen Endes zur Folge hat. Es kommt dann zur intrafaszikulären Regeneration, dem Idealfall der Restitution; im histologischen Bild überlagern sich jedoch segmentale und sekundäre Degeneration und lassen die komplizierten Bilder des Einzelfalles entstehen (Krücke 1955, Hager 1968).

In jüngster Zeit ist dem Geschehen der segmentalen Demyelinisation vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt worden, und hat sich in den Arbeiten von Schröder (1968), Lampert and Schochet (1968), Weller and Das Gupta (1968) und Dyck niedergeschlagen. Diese Arbeiten zeigen unter anderem, daß der ursprünglichen Basalmembran der demyelinisierten Nervenfaser eine wichtige Rolle bei der Proliferation der Schwannzellen zukommt. Vergleichbar einer Leitschiene beeinflußt die Basalmembran den Vorgang der Zellteilung und bewirkt, daß anfangs alle Schwannzellen Kontakt mit dem Achsenzyylinder behalten. Nur die im Überschuß gebildeten, nicht zur Remyelinisierung gebrauchten Zellen verlieren diese Verbindung. Sie legen sich in einigem Abstand schalenförmig um die remyelinisierten Nervenfasern herum. "Man sieht dann einen halbkreisförmigen Zellkern und dünne Zellausläufer, die den größten Teil des Umfanges der Nervenfasern umfassen" (Dyck). Die überzähligen Schwannzellen legen sich der Innenseite der abgelösten Basalmembran an. Diese zeigt einen gewundenen, unregelmäßigen Verlauf, und Dyck bezeichnet sie zur Unterscheidung von der eigentlichen Basalmembran des Internodiums ("first order") als "second order basement membrane". Die "second order"-Basalmembran ist bis zu 2 - 3 μ von der Nervenfaser entfernt und zeigt nicht immer einen vollständigen Verlauf.

Wiederholt sich dieser Vorgang der selektiven Degeneration der Markscheiden - es sei auf die Arbeiten von Weller and Das Gupta, Lampert and Schochet, Dyck verwiesen -, so entsteht infolge der lamellären Anordnung der Zellen eine der besonders typischen Reaktionsformen des peripheren Nerven, die sog. Zwiebelschalenbildung (onion bulbs). Es werden gelegentlich bis zu drei oder vier "Basalmembranringe" beobachtet (Dyck), jedoch sind die äußeren Ringe nicht mehr vollständig, und zwischen den aufeinanderfolgenden Schwannzellschichten liegen zahlreiche Kollagenfibrillen

Zweifellos darf hier von einer örtlichen Vermehrung von Basalmembranmaterial gesprochen werden, da diese Membransysteme (second order) nur eine zufällige Verbindung zu den umliegenden Schwannzellen einnehmen, keineswegs aber von diesen Zellen gebildet worden sind. Auch Nathaniel and Pease (1963) sehen nach Quetschung von Nervenwurzeln Schwannzellen, die von mehreren Basalmembranen umgeben sind. Ebenso berichten sie von zahlreichen, neugebildeten Kollagenfibrillen, die trotz offensichtlichen Fehlens von Fibrozyten zwischen den einzelnen Basalmembranen liegen. Es sei hier jedoch auf eine weitere Besprechung dieses Bildes verzichtet. Dabei sei verwiesen auf die spätere Diskussion über die Genese der Kollagenfibrillen.

Wenngleich das histopathologische Bild der segmentalen Demyelinisation seit Gombault bekannt ist - er stellte das Pathologische dieses Vorganges heraus - und in den folgenden Jahrzehnten wiederholt und ausführlich beschrieben worden ist, sei hier noch einmal darauf aufmerksam gemacht, wie häufig und auf welche verschiedenartigen Noxen hin diese Degenerationsform des peripheren Nerven gesehen wird.

Gleichzeitig und zum Teil vor Gombault hat Mayer (1881) an normalen Nerven des Menschen und vieler Tiere Diskontinuitäterscheinungen an der Nervenfaser mit hochgradiger Verdünnung einzelner Segmente beschrieben. Als Physiologe hat er diese Befunde am normalen Nerven erhoben und deshalb auch, gegensätzlich zu Gombault, das "Normale" dieses Bildes betont.

Das "Normale" dieses Bildes scheint auch durch eine Arbeit von Ochoa and Mair (1969) in jüngster Zeit bestätigt werden. Unter sieben zufälligen Probeexcisionen aus dem Nervus suralis verschieden alter Probanden finden sie in drei Fällen ausgeprägte Zeichen, in zwei Fällen Vorstufen von "clusters of myelinated fibres conglomerated

with axons devoid of myelin and Schwann cell bands devoid of axons, all of them sometimes enclosed in a common basement membrane". Weiterhin werden zusätzliche Basalmembranen um Nervenfasern und "onion bulbs" beschrieben, in deren Zentrum myelinisierte (remyelinisierte ?) Nervenfasern liegen. Neben anderen Kriterien werden diese Bilder von den Autoren als Beweis der abgelaufenen Regeneration und Remyelinisation gedeutet.

Neben diesen mehr zufälligen Befunden am normalen peripheren Nerven wird die segmentale Markdegeneration auch bei dem Krankheitsbild der diphtherischen Neuritis gesehen (Webster et al.), ebenso nach verschiedenen experimentellen Eingriffen, wie z.B. nach intraneuraler Injektion von 9, 10-dimethyl-1, 2, Benzantracen (Weller and Das Gupta), nach experimentell-allergischer Polyneuritis (Schröder 1968), nach Bleivergiftung (Lampert and Schochet) und nach wiederholter Nervenkompression (Dyck).

Zusammengefaßt darf man sagen, daß es sich bei der segmentalen Demyelinisation, gefolgt von der Bildung zwiebelschalenartiger Strukturen (unter der Bedingung wiederholter Schädigung) um ein wohl umschriebenes, experimentell reproduzierbares Reaktionsmuster des peripheren Nerven auf verschiedenartige Schädigungen exogener oder endogener Art handelt. Mitunter wird man dieses histopathologische Bild auch bezeichnen müssen als "Zustandsänderungen, die den Bereich des sogenannten Normalen verlassen und trotzdem noch nicht so recht zum Bereich des Krankhaften gehören" (Stochdorph 1965).

II. Sekundäre Degeneration.

Vor über hundert Jahren hat Waller (1852) seine klassischen Untersuchungen zur Nervendegeneration und -regeneration durchgeführt und ist zu dem Ergebnis gelangt, daß nach Kontinuitätsdurchtrennung die Nervenfasern im distalen Abschnitt zugrundegehen, während die regenerativen Vorgänge stets ihren Ausgang vom proximalen Nervenstumpf nehmen. Diese Beobachtungen führten letztlich zur Aufstellung des nach Waller benannten Gesetzes: die von der Zelle abgeschnittene periphere Nervenfasern geht unter Verlust der Erregbarkeit stets zugrunde (Bargmann 1967).

Weniger bekannt sind heute die klassischen Arbeiten vor der Jahrhundertwende, die bereits das Auswachsen der Axonsprosse aus dem zentralen Ende der durchtrennten Nervenfasern musterhaft dargestellt haben (Krücke 1972). So hat Ranvier (1872, 1878) die Degeneration der Markscheide und des Achsenzylinders nach Axotomie ebenso wie Proliferation und Zytoplasmavermehrung der Schwannschen Zellen beschrieben. Ranvier beobachtet, wie Remak (1862), das Auswachsen mehrerer Axonsprossen aus der zentralen Faser und das Durchwachsen der Axone durch die Narbe und ihr Einwachsen in den distalen Stumpf, in dem sie innerhalb der alten Scheiden oder zwischen ihnen liegen (zit. nach Krücke 1972).

Viele sich auf Experimente gründende histopathologische Untersuchungen haben die Gültigkeit des Gesetzes der sekundären Degeneration für das periphere und zentrale Nervensystem bestätigt: Büngner 1891, Doenikow 1911, Spatz 1921, Bielschowsky 1935, Krücke 1955. Mit der Einführung der Elektronenmikroskopie wurde es in den letzten beiden Jahrzehnten dann möglich, die submikroskopischen Plasma- und Membranverhältnisse sowohl bei der embryonalen Markscheidenbildung (Geren, Robertson) als auch bei

der De- und Remyelinisierung peripherer Nervenfasern genauer zu erforschen.

Den Veränderungen der Markscheiden und Schwannzellen gehen tiefgreifende Axonalterationen voraus, die auf Störungen des Wasseraustausches im Axoplasma hinweisen. Sie sind nach etwa 24 Stunden deutlich zu beobachten (Wechsler und Hager, 1962). Die Veränderungen bestehen im Verlust der Fibrillierung, ungleichmäßiger Färbbarkeit, dem Auftreten umschriebener Schwellungen, schließlich Fragmentierung (Bargmann). Die reaktiven Veränderungen am Perikaryon nach Axotomie können von nur leichten strukturellen Abweichungen bis zum Zelltod reichen. Das klassische histologische Bild der Chromatolyse, der primären Reizung Nissls, ist mit einer erheblichen metabolischen Aktivität im Perikaryon und einer Zunahme der Nukleinsäuren im Nukleolus sowie seiner Vergrößerung verbunden (Krücke 1972).

Spiegel (1922) und Young (1944, 1945) glauben annehmen zu können, daß bei der sekundären Wallerschen Nervenfaserdegeneration die Erniedrigung der Oberflächenspannung eine wichtige Rolle spielt. Sie vermuten, daß der sinkende Axonturgor den primären Zerfall des Achsenzylinders und dann aus gleicher Ursache auch den Zusammenbruch der Markscheide verursacht. Auch Lehmann (1959) spricht den Gedanken aus, "daß in der lebenden Zelle ein dauernder Druck vom Axoplasma auf die umgebende Hülle ausgeübt wird, der ein festes Widerlager erst in der außerhalb der Schwannschen Zelle gelegenen Gitterfaserhülle findet". Derartige Hypothesen sind gut in Einklang zu bringen mit der oben zitierten Beobachtung von Wechsler und Hager, daß die Veränderungen des Axoplasmas denen der Markscheide vorausgehen.

Bei dem der Nekrobiose des Neuriten folgenden Zerfall der Markscheide entstehen primär Trorfen und Ballen, die meist Teile des nekrotischen Axonmaterials einschlies-

sen. Sämtliche Axon- und Markscheidenzerfallsprodukte kommen ausnahmslos in das Zytoplasma der sich zum Makrophagen umformenden Schwannzelle zu liegen und werden dort auch abgebaut. Anfänglich läßt sich die lamelläre Schichtung des Myelins in den Bruchstücken noch erkennen. Mit fortschreitender Zergliederung wird geformtes Material immer seltener, und es überwiegen schließlich von einer flüssigen Phase gefüllte Vakuolen (zit. nach Wechsler und Hager).

Seiler und Schröder (1970) schreiben zu den im elektronenmikroskopischen Bild sichtbaren Veränderungen der Schwannzellen: "Unter den Veränderungen im Zytoplasma der Schwannzellen fallen neben den vielfältigen Abbauprodukten der Markscheiden die Veränderungen am endoplasmatischen Retikulum (e.R.) auf. Statt eines granulären e.R. findet man viele verstreut im Zytoplasma liegende kleine Vesikel oder tubuläre oder zisternenartige Membransysteme. Während einzelne glatte Zisternen durch Verlust des Ribosomenbesatzes am granulären e.R. und zum Teil auch durch Pinozytosevorgänge in Schwannzellen von markhaltigen und marklosen Axonen entstehen, findet man umfangreiche Aggregationen von glatten, agranulären Membransystemen erst, wenn floride Abbauerscheinungen an den Markscheiden zu beobachten sind". Besonders häufig wurden diese Veränderungen zur Zeit der höchsten spezifischen Wachstumsrate der Schwannzellen (nach 5 Tagen) beobachtet. Derartige Membransysteme wurden nur in Schwannzellen markhaltiger Nervenfasern gesehen. Nathaniel and Pease weisen auf eine Vermehrung von Ribosomen im Zytoplasma der Schwannzellen hin, ihr Auftreten erfolgt etwa am 10. Tag nach Nervenfasersläsion.

Etwa im gleichen Zeitraum (nach Seiler und Schröder) wird die Bildung von im Zytoplasma liegenden Filamenten beobachtet (Blümcke und Niedörf 1966). Blümcke und Niedörf beschreiben dieses Bild wie folgt: "Sobald das Plas-

ma vollständig ausgefüllt ist mit einem dichten granulären Material im Stadium der fortgeschrittenen Myelindigestion, werden die ersten Filamente gebildet. Dieser Prozeß beginnt in einer kleinen Zone, gewöhnlich dicht unterhalb der Plasmamembran; zu dem Zeitpunkt, da das Plasma mit diesen Filamenten gefüllt ist, verschwindet das granuläre Material. Die Zellen werden optisch "hell". Es ist bis heute unbekannt, wie lange diese Filamente innerhalb des Zytoplasmas verbleiben". Zu der Größe der Filamente werden folgende Angaben gemacht: ihr Durchmesser beträgt $80 \text{ \AA}$ und ihre größte Länge ist $0,6 \mu$. Nach 9 - 12 Tagen sind manche Schwannzellfortsätze geradezu mit einem dichten Faserfilz ausgefüllt (Seiler und Schröder).

Bereits mit beginnenden Markscheidenveränderungen setzt eine Neubildung von Kollagenfibrillen ein, die meist in örtlicher Beziehung zu den Fibrozyten steht (Wechsler und Hager). Nicht mit letzter Sicherheit ist zu entscheiden, ob es sich bei den Kollagen bildenden Zellen um Fibrozyten handelt, und ob es nicht doch Schwannzellen sind. Mit dem Fortschritt der Myelinphagozytose verlieren die Schwannschen Zellen allmählich ihre kreisförmige Lage um den Achsenzylinder und nehmen oftmals das Aussehen bindegewebiger Zellen an. Elektronenoptisch ähneln sie häufig Histiozyten (Blümcke 1963). Auch Weiss und Wang (1945) schildern, daß die Zellform der abgelösten Schwannzellen sehr vielgestaltig sein kann. Fernerhin ist zu bedenken, daß die Schwannzellen nicht notwendigerweise in diesem Stadium der Degeneration und beginnenden Regeneration eine Basalmembran, ihr spezifisches Identifikationsmerkmal, ausgebildet haben müssen (Wechsler und Hossmann 1965, Hager 1972). Ein letzter Beweis der Zugehörigkeit dieser Zellen ist schwerlich zu erbringen.

Auch im Bereich des Endoneuriums kommt es zu einer Mitreaktion. Es beginnt an der Schnittstelle im Peri- und Epineurium eine rege Zellvermehrung. Größtenteils handelt es sich bei diesen wuchernden Zellen um Fibroblasten, die rasch in die durch die Nervendurchtrennung entstandene Lücke einsprossen (Blümcke). Im Bereich der Trümmerzone ist eine ödematöse Verquellung zu beobachten, aufgrund derer die in die Narbe einstrahlenden Faszikel des proximalen Stumpfes eine beträchtliche Kaliberdifferenz zu den distalen, meist etwas geschrumpften Faszikeln zeigen (Krücke 1972). Weiter heißt es, die Fasern im proximalen Stumpf erscheinen dissoziiert, im Querschnitt läßt sich jedoch zeigen, "daß hier keine einfache Dissoziation von Einzelfasern vorliegt, sondern daß eine Neugruppierung der Nervenfasern in Form von rundlichen Faserbündeln oder Fasergruppen vorliegt, neben auch hier noch vorhandenen einzelnen markhaltigen Nervenfasern".

Den degenerativen Erscheinungen an Achsenzyylinder und Markscheide stehen die proliferativen Vorgänge an den Schwannschen Zellen gegenüber. Schon am 2. - 3. Tag nach Kontinuitätsunterbrechung kommt es zur Proliferation von Schwannzellen, die "offensichtlich mit dem Abbau der Axon- und vor allem der Markscheidenreste der zerfallenden Nervenfasern im Zusammenhang steht" (Schröder 1972). Auch Blümcke meint ähnliches, wenn er schreibt: "Als Reaktion auf das mechanische Trauma, auf die chemische Wirkung der am Schnitttrand freigewordenen Zerfallsprodukte sowie auf die initiale Axoplasma degeneration wird die "ruhende" Schwannsche Zelle zur aktivierten Zelle umgewandelt".

Die proliferierenden Schwannzellen zeigen rege Fortsatzneubildung und formieren die sogenannten Hanken - Büngnerschen Bänder. Diese bestehen aus Ketten von

Zellindividuen und sind von einer gemeinsamen Basalmembran umgeben (Wechsler und Hager, Seiler und Schröder, Hager 1972). Neben der Zellteilung erscheint die Ausbildung langer Fortsätze von Bedeutung für die Bildung der Hanken-Büngnerschen Bänder. Trotz der Auftreibungen durch die Markballen und der regen Zellproliferation verlieren die Bänder nicht ihre longitudinale, parallel zur Nervenachse gehende Ausrichtung und ihren Zusammenhalt. Der Grund hierfür scheint in der intakt gebliebenen, die Bänder umhüllenden Basalmembran zu liegen. Seiler und Schröder zählen bis zu 45 Zellfortsätze in einem Büngnerschen Band; eine Verzweigung der hintereinander und nebeneinander liegenden proliferierten Schwannzellfortsätze ist zu beobachten. Gegenüber der Zone um das Perikaryon zeigt das Zytoplasma der Schwannzellausläufer wenig Strukturbestandteile. Neben spärlichen Ribonukleingranula finden sich filamentöse Strukturen (Wechsler und Hager).

Die Hanken-Büngnerschen Bänder bilden durch ihre longitudinale Orientierung eine ideale Leitschiene in proximo-distaler Richtung für die regenerierenden Axonsprossen. Zu dem Vorgang der Axonregeneration führt Krücke (1972) aus: "Der Modus des Aussprossens der Axone aus den alten Nervenfasern des proximalen Stumpfes ist bisher elektronenmikroskopisch noch unzureichend untersucht. Ob dies beim Menschen in Form vorwiegend einer terminalen oder kollateralen Sprossung erfolgt, bleibt noch dahingestellt. Jedenfalls finden sich nicht nur in der Narbe, sondern schon im alten Stumpf in einer Basalmembran mehrere ausgestoßene Axone aus einer Nervenfaser". Da aus einer markhaltigen Nervenfaser statt eines einzigen Axons in der Regel ein ganzes Bündel von Axonen aussproßt, reicht die Menge der proliferierten Schwannzellen meistens gerade aus, um die "Überschussproduktion" an Axonen (Hyperneurotisation) mit Hüllzellen und Markscheiden zu versorgen (Schröder 1972).

In den ursprünglich kompakt erscheinenden Hanken-Büngnerschen Bändern werden bald Lücken sichtbar, und es kommt schließlich zur Bildung kleiner Hohlräume. Vorzüglich schildert Hager (1972) diesen Vorgang: "Es bleibt jedoch nicht bei der Bildung zentraler Röhren. Es können durch ein weiteres Auseinanderweichen der Fortsätze förmliche Rinnenbildungen entstehen. Daß die Basalmembran als stabilisierendes Skelett des Zellbandes zu betrachten ist, wird in dieser Situation deutlich. Sie vermag nämlich auch diese Rinnen zu überspannen und dabei ihre Kontinuität zu erhalten. Dieser Befund erscheint uns bedeutsam für das Verständnis der Regeneration: die Axone haben sich nicht durch die Fugen eines kompakten Zellbandes zu zwingen, ihr Weg wird vielmehr durch eine Bahn vorgezeichnet, in der sie ein günstiges Milieu finden".

Die ausgesproßten Kollateralaxone, sofern sie nur den Weg in eine dieser vorgezeichneten Rinnenbildungen gefunden haben, senken sich in das Zytoplasma der Schwannschen Zellen ein. Damit setzt sich der eingeleitete Vorgang der Entflechtung der Büngnerschen Bänder fort, und die Zelle, die einen Achsenzyylinder eingeschlossen hat, beginnt mit der Myelinisierung und löst sich aus dem Verbandgefüge. Ihre Separation wird noch durch die Bildung einer eigenen Basalmembran unterstrichen (Hager 1972).

Kommt es nun nicht zu einer Vollendung des Reinnervationsvorganges, das heißt, wird keine Verbindung zwischen proximalem und distalem Stumpf durch die Regenerationsaxone des proximalen Teiles wiederhergestellt, so setzt sich die früher schon erwähnte Kollagenbildung durch oft als Fibrozyten aufgefaßte Zellen fort. Der Aufbau der Büngnerschen Bänder aus Zellindividuen und deren langen Fortsätzen ist zwar noch deutlich auszumachen, es kommt jedoch zu einer massiven interstitiellen Fibrose, welche in Form dichtgebündelter und weitgehend parallel ausgerichteter Kollagenfibrillen den ganzen freien intersti-

tiellen Raum einnimmt (Wechsler und Hager).

Die Frage, ob die Axonkaliber und die Markscheiden regenerierter Nervenfasern nach Nervendurchtrennung beim Menschen wieder gleiche Stärke erreichen, muß unbeantwortet bleiben. Vergleichende Arbeiten an Ratte und Hund (Schröder 1972) scheinen dafür zu sprechen, daß recht gute Resultate in der Axonkaliber-Markscheidenrelation erreicht werden, wenngleich eine restitutio ad integrum nicht wahrscheinlich ist. Auch aufgrund der Befunde einer verminderten Nervenleitungsgeschwindigkeit läßt sich vermuten, daß die Markscheiden nicht ihre ursprüngliche Stärke wieder erreicht hat.

III. Hypertrophische Neuritis und zwiebelschalenartige Bildungen.

Im Jahre 1893 beschrieben Dejerine und Sottas erstmals "eine interstitielle hypertrophische und progressive Neuritis der Kindheit". Sie schilderten das klinische und pathologische Bild einer rezessiv vererbaren, umschriebenen Neuropathie mit Verdickung der peripheren Nerven und gaben an, daß histologisch diese Nervenschwellungen aufgebaut sind aus der Beteiligung von Schwannzellen und Nervenbindegewebe. Sie vertraten die Ansicht, daß die proliferativen Vorgänge, die zu diesem Bild der Volumenvermehrung des peripheren Nerven geführt haben, im bindegewebigen Anteil begründet sind, Schwannzelle und Axon nur eine passive Rolle spielen. Der beobachtete Verlust an Myelin und Achsenzylindern wurde als Folge der Kompression der Nervenfasern durch das hyperplastische Bindegewebe erklärt. Dejerine und Thomas (1906) beschrieben das Segmentäre der Entmarkung in diesem Krankheitsbild.

Die Mehrzahl der Autoren, die das Krankheitsbild der hypertrophischen Neuritis in der Folgezeit darstellten, teilten die Ansicht, daß ursächlich das Nervenbindegewebe an umschriebener Stelle in Wucherung gerate, und es erst sekundär dann zur Schädigung der Nervenfasern komme. Krücke (1942) vertrat die Meinung, daß die zwiebelschalenartigen Bildungen im Zusammenhang mit hypertrophischer Neuritis sekundärer Art seien. Krücke nahm an, daß eine in der Grundsubstanz in nicht darstellbarer Form erhalten gebliebene embryonale, schleimig gallertige Phase durch eine Flüssigkeitsvermehrung wieder in Erscheinung tritt ('mucoide Degeneration'). Der Befund des Auftretens mucoider Substanzen läßt sich gut in Verbindung bringen mit den gleichzeitig vorhan-

denen Gefäßwandschädigungen. Als Endergebnis der mucoiden Degeneration soll es infolge bindegewebiger Sklerosierung zur Bildung von Zwiebelschalenstrukturen kommen. Creutzfeld et al. (1951) schlugen dann als erste vor, daß diese Bildungen als Folge einer reaktiven Hyperplasie auf eine segmentale Demyelinisation zu sehen seien.

Die Auffassung, daß die umschriebene Hyperplasie des Nerven als eine bindegewebige Proliferation aufzufassen sei, blieb nicht unwidersprochen. Roussy and Cornil (1919), Bielschowsky (1922), Austin (1956), um einige zu nennen, vertraten die Meinung, daß die Schwann- und Remakzellen die Grundlage zur Nervenverdickung bilden. Als Resultat der Ergebnisse, die mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen von Zwiebelschalenbildungen bei hypertrophischer Neuritis und solchen experimenteller Genese erhoben wurden, (Webster et al., 1967, Weller, 1967, Thomas a. Lascelles, 1967, Weller a. Das Gupta, 1968, Dyck 1969), ist heute allgemein anerkannt, daß die Gebilde aus Lagen kreisförmig ausgerichteter Schwannzellen aufgebaut sind. Zwischen den Zellen findet sich reichlich Kollagen. Als Ursache wird eine wiederholte segmentale De- und Remyelinisation angesehen.

Im folgenden soll kurz der Aufbau der Zwiebelschalenbildung, wie er sich im elektronenmikroskopischen Bilde darstellt, geschildert werden. Es ist eine Zusammenstellung aus den Ergebnissen folgender Arbeiten: Webster et al., Weller, Dyck, Gathier and Bruyn 1970. Befallen ist der periphere Nerv, insbesondere in seinem proximalen Anteil, den Plexi und den Nervenwurzeln, jedoch zeigen die Zwiebelschalenbildungen im Nervenquerschnitt eine zufällige Verteilung, sind also nicht

vorwiegend perivaskulär, subperineural oder zentral gelegen. Neuere Arbeiten (Ochoa and Mair) lassen aber auch eine weitgehendere distale Beteiligung vermuten. Ohnehin darf angenommen werden, daß die Mehrzahl zwiebelschalenartiger Veränderungen dem Auge des lichtmikroskopischen Untersuchers entgehen, da das Elektronenmikroskop zahlreiche derartige Veränderungen an nicht vermuteten Stellen noch aufdeckt.

Übereinstimmend wird von allen Untersuchern die Reduzierung myelinisierter Nervenfasern im Querschnittsbild des befallenen Nerven angegeben. Nur bei Webster et al. findet sich der ausgesprochene Hinweis, daß in den nicht von 'onion bulbs' befallenen Abschnitten Veränderungen im Sinne der Wallerschen Degeneration anzutreffen sind. Widersprüchlich bleibt, ob innerhalb der 'onion bulbs' eine Vermehrung oder Verminderung markloser Axone vorliegt. Es werden beide konträren Ansichten vertreten.

Unter den Veränderungen der einbezogenen Nervenfasern sind die Schädigungen der Markscheide hervorragend. Es finden sich Auflockerungen der lamellären Strukturen, Fragmentierung und Abbauerscheinungen, also ein Bild, das dem Geschehen bei segmentaler Degeneration weitgehend entspricht. Lymphozyten, Granulozyten und Mastzellen werden in unterschiedlicher Zahl beobachtet, sind gewöhnlich aber nur spärlich verteilt.

Die Schwann- und Remakzellen und deren Zellausläufer lassen sich sicher durch die Ausbildung einer Basalmembran identifizieren. Sie sind der einzige zelluläre Bestandteil dieser Wirbelbildungen, und nur ausnahmsweise wird in der Peripherie einmal ein Fibrozyt miteinbezogen. Das perinukleäre Zytoplasma der Zellen enthält ein granuläres endoplasmatisches Retikulum (e.R.), Glykogengranula, zahlreiche Mito-

chondrien und gelegentlich Lysosomen. Das restliche Zytoplasma zeigt Querschnitte von agranulärem e.R., Tubilis, Filamenten, Glykogengranulis und wenigen Mitochondrien. Bemerkenswert erscheint fernerhin, daß die Hüllzellen Plasmaausläufer zeigen, die in ihrer Form Falten, großen Halbmonden und unregelmäßigen Zungen gleichen. Diese Oberflächenformen des Zytoplasmas finden sich nicht nur in den zentralen oder peripheren Abschnitten der Zwiebelschalenbildungen, sondern sie lassen sich auch an den außerhalb gelegenen Schwann- bzw. Remakzellen nachweisen.

Die zellreichen Wirbelbildungen winden sich um eine im Inneren gelegene Nervenfaser. Diese zu innerst liegenden Fasern variieren in ihrem Markgehalt, ebenso finden sich degenerative Erscheinungen. So sieht man im Inneren der Zwiebelschalenbildungen ein de- oder bereits remyelinisiertes Axon, erkenntlich an der Diskrepanz zwischen Axondurchmesser und Markmanteldicke oder noch nicht verschmolzenen Membranwickeln. Auch außerhalb der Wirbelbildungen finden De- und Remyelinisationsvorgänge statt, wie sich an den häufig verkürzten Internodien ablesen läßt. Im Zentrum liegen auch offensichtlich normale Nervenfasern ebenso wie ihr Gegenteil, der Wallerschen Degeneration anheimgefallene Fasern, erkenntlich an dem Myelinfragmenten und den typischen Axoplasmaalterationen. Andere "Wirbel" scheinen im Inneren 'leer' zu sein, viele enthalten auch marklose Achsenzyylinder in ihrem Zentrum.

Zwischen den Zellagen dieser zwiebelschalenartigen Nervenverdickungen liegen zahlenmäßig stark vermehrte Kollagenfibrillen. In besonderem Maße werden hierzu von Dyck Angaben gemacht. Wie schon kurz in den Ausführungen zur segmentalen Demyelinisation erwähnt, beschreibt Dyck, ähnlich wie Nathaniel and Pease nach Nervenwurzelquetschungen, eine Basalmembranvermehrung, die sich in mehreren zirkulären Lagen ausdrückt. Diese

mehrfachen Basalmembranlagen waren stets mit der Ausbildung von 'onion bulbs' vergesellschaftet.

Die Basalmembran folgt nicht immer den Konturen der Zellmembran, vielmehr spannt sie sich des öfteren über Faltungen und Windungen der letzteren hinweg. Es entstehen Lücken und Hohlräume, die mit Kollagenfibrillen gefüllt sein können (Nathaniel and Pease). Man darf in diesem Bild einen weiteren Hinweis für eine mechanische Stabilität der Basalmembran sehen, denn sie zeigt einen geraden, freien Verlauf durch den interzellulären Raum, und ihre Kontinuität ist nicht unterbrochen.

Einheitlich ist in allen Arbeiten eine enge Verknüpfung zwischen Basalmembran und Kollagen beschrieben. Auch sogenannte 'collagen pockets' werden genannt. Dieser Ausdruck wurde von Gamble (1964) gebraucht, um Kollagenfibrillen zu beschreiben, die in einer ovalen Tasche der Schwannzelloberfläche gelegen sind. Die Fibrillen liegen in einer Verdoppelung der Basalmembran, sind also vom Extrazellulärraum getrennt. Dieses Bild könnte so interpretiert werden, daß hier Kollagenfibrillen einen Raum einnehmen, der zuvor von einem Axon belegt wurde. Der Gedanke findet Unterstützung darin, daß die (im Remak'schen Zelltyp) oberflächlich gelegenen Achsenzylinder offensichtlich mehr pathologische Veränderungen zeigen als die innen liegenden.

In der Angabe, daß die Nervenfasern zusätzlich zu den proliferativen Vorgängen an den Schwannzellen durch eine vermehrte Interstitialflüssigkeit in ihrem Zusammenhalt aufgesplittert werden (siehe auch Krücke 1942, mucoide Degeneration), sind die Autoren nicht einheitlich. So verneint Webster et al. diesen Befund ausdrücklich. Es soll sich um eine PAS-positive und mit Toluidinblau metachromatisch färbende Flüssigkeit handeln, die mengenmäßig in den einzelnen Abschnit-

ten schwankt. Die färberischen Eigenschaften lassen vermuten, daß sie Mukopolysaccharide enthält.

Koepen (1970) macht in seiner biochemischen Studie zur hypertrophischen Neuritis folgende Angaben: das gesamte Nervengewebe enthält 82,3 % Wasser gegenüber einem Normalbefund von 66,6 %; eine Proteinvermehrung, die hauptsächlich aus einer Glycin-, Hydroxyprolin- und Prolinanhäufung besteht, ebenso wie eine Verminderung des Lipidanteiles bei relativem Überwiegen der Cholesterinester liegt vor. Wie die qualitative Aufschlüsselung der Proteine zeigt, überwiegen die Strukturbestandteile des Kollagens. Es sei in diesem Zusammenhang erinnert, daß die Basalmembran aufgebaut ist aus Mukopolysacchariden und Kollagenvorstufen (Pease 1960, Hall 1966). Man geht daher wohl nicht fehl, wenn man das färberische Verhalten der interstitiellen Flüssigkeit als Folge der beobachteten Basalmembranvermehrung interpretiert. Denn nicht notwendigerweise muß man die Basalmembranvermehrung auch im elektronenmikroskopischen Bild sehen, etwa in Form mehrerer zirkulärer Basalmembranlagen, sondern man darf besonders in größeren Zwiebelschalenbildungen annehmen, daß die Mehrzahl der "alten", abgelösten Basalmembranen in ihrer Struktur zerstört worden sind, und ihre Baubestandteile im interzellulären Raum gelöst sind. Aufgrund dieser Befunde, dem Ausfall der Farbreaktion, der qualitativen Proteinanalyse und den mehrfachen Basalmembranen, soll hier festgehalten werden, daß in der Zwiebelschalenbildung bei hypertrophischer Neuritis nicht nur eine Vermehrung der Membranen selbst, sondern auch eine Vermehrung von Basalmembranmaterial vorliegt.

Die Zwiebelschalenbildung ist zwar im histologischen Bild das Hauptcharakteristikum der hypertrophischen Neuritis, aber sie ist nicht spezifisch für dieses Krankheitsbild. Vielmehr wird sie auch bei diabetischer Neu-

ropathie gesehen (Thomas and Lascelles 1966), bei der multiplen Neurofibromatose von Recklinghausen (Bailey and Herrmann 1938, Ohnisi 1972), unter verschiedenartigen experimentellen Bedingungen (Lampert and Schochet, Weller and Das Gupta, Dyck) und im normalen Nerven (Ochoa and Mair). Trotz neuerer elektronenmikroskopischer Befunde bleibt die Ätiologie der hypertrophischen Neuritis unklar, es soll aber später noch einmal darauf eingegangen werden. Einigkeit hingegen besteht heute in der Auffassung über die Genese der "Zwiebelschalen", die, wie bereits geschildert, in wiederholter De- und Remyelinisation gesehen wird.

IV. Nervengeschwülste (Neurinom, Neurofibrom).

"Bei den Tumoren der peripheren Nerven herrscht eine bemerkenswerte Vielfalt der Benennungen. Sie entspricht einerseits der Vielfalt der Gewebsbilder, andererseits aber der Vielzahl der Meinungen und Theorien über Wesen und Herleitung dieser Gewebsbilder" (Stoddorph 1965). Ein kurzer, historischer Rückblick auf das Krankheitsbild der Recklinghausenschen Krankheit, zu dessen Charakteristika das gleichzeitige Auftreten von Neurinom und Neurofibrom, einzeln wie auch multipel, gehört, soll die unterschiedlichen Meinungen zur Deutung der 'eigentlichen' Tumorzelle - Schwannzelle oder Fibroblast ? - dieser Nervenventumoren zeigen. Eine ausführliche Aufzählung der verschiedenen Benennungen findet sich in der Arbeit von Hackel (1932).

Auf die im Jahre 1882 erschienene Monographie von Recklinghausens geht die Bezeichnung des Krankheitsbildes zurück. Er vertritt dort die Meinung, daß die charakteristischen Geschwülste, Tumoren der Haut und des peripheren Nerven, bindegewebiger Natur (Fibrome!) seien, und daß sie ihren Ausgang vom Endo- und Perineurium nehmen. Er bezeichnet die Geschwülste daher als Neurofibrome.

Verocay (1910) widerspricht dieser Auffassung und leitet die Geschwülste von den Schwannschen Zellen ab. In seiner Arbeit "Zur Kenntnis der Neurofibrome" schreibt er: "Das Gewebe der multiplen Nervenventumoren, welches bis vor kurzem allgemein für Bindegewebe gehalten wurde, ist kein Bindegewebe, sondern ein eigenartiges neurogenes Gewebe. Als Bildner der Geschwülste sind die Nervenfasern selbst oder entsprechende embryonale Zellen anzusehen, die möglicherweise nicht

zum normalen Aufbau des Nervengewebes verwendet wurden". Er bezeichnet diese Geschwülste als "Nervenfasergeschwülste-Neurinome". Verocay lehrt zuerst, daß das Krankheitsbild auf einer 'steckengebliebenen' Aufteilung, einer Migrationshemmung der Schwannzelle beruhe. Die Tumorentwicklung ist somit als eine nachgeholte Entwicklung von in der Ontogenese liegengebliebenen Zellen zu verstehen, ein Vorgang, der ungeordnet und zeitlich dissoziiert verläuft.

Antoni (1920) übernimmt diese pathogenetischen Vorstellung und unterteilt das histologische Bild des Neurinoms in zwei Formen, die er als Typ A und Typ B bezeichnet. Die als Typ A bezeichnete Form ist zellreich und enthält zahlreiche Bindegewebsfasern. Die Fasern sind langwellig und fein ("wie reiches Weiberhaar" - Antoni), zwischen den Fasern liegen stab- und eiförmige Kerne mit punktförmiger Chromatinanordnung. Oft zeigen diese Kerne Parallelstellung, und es kommt dann zum Auftreten der häufig beschriebenen Palisadenbildung. Wirbelbildungen und konzentrische Schichtungen der Fasern sind typisch. "Sie entsprechen der Neigung des Neurinomgewebes, sich in gekrümmten Bahnen, auch um irgendwelche im Gewebe vorhandene Mittelpunkte - es können das Gefäße sein - anzuordnen" (Ratzenhofer, zit. nach Schmincke, 1955).

Der Wechsel zwischen Typ A und Typ B ist oft unmittelbar, wodurch im histologischen Bild häufig eine landkartenförmige Felderung auftritt. Die Gewebsform vom Typ B baut sich aus weiträumig miteinander verbundenen Zellen auf, die ein loses Maschenwerk bilden. Es besteht aus kleinen Zysten und Retikulinfasern, und häufig lassen diese Gebiete im Sudan - Präparat eine Fettspeicherung erkennen. Nach Antoni soll der Typ B aus dem Typ A durch degenerative Veränderungen hervorgehen. Stochdorph widerspricht dieser Ansicht: "Dieses

Gewebsbild (Typ B) kann nicht als regressive Modifikation des Typus A angesehen werden: vielmehr kann sich der Typus A im Typus B und aus ihm heraus entwickeln". Nestmann (1927) hält den retikulären Typ B für eine jugendliche Vorstufe des faszikulären Typus A. Eine Klärung kann hier nicht versucht werden, sie könnte nur hypothetisch bleiben.

Die Meinungsverschiedenheiten, ob Schwannsche Zellen oder Fibroblasten die zelluläre Substanz der Nervengeschwülste bilden, reichen bis in die jüngste Zeit. So äußert sich Tarlov (1940) nach Untersuchung zweier Neurinome des Vagus dahingehend, daß die typischen Geschwulstzellen die morphologischen Kriterien von Fibroblasten zeigen, die Schwannzellen also als spezifische Tumorzellen verneint werden müssen. Auch das Elektronenmikroskop brachte nicht die letzte Klarheit. So meinen Raimondi und Beckmann (1967), daß die ultrastrukturellen Charakteristiken der Geschwulstzellen mit denen von Fibroblasten identisch sind. "We are brought to the inescapable conclusion that the basic cellular element is the fibroblast and not the Schwann cell".

Die Mehrzahl der Autoren ist jedoch heute der Ansicht, daß Schwannzellen und nicht Fibroblasten die meisten, wenn nicht alle Zellen der Nervengeschwülste bilden (Luse 1960, Wechseler und Hossmann 1965, Waggener 1966, Pineda 1966, Cravioto 1969, Weber und Braun-Falco 1972). Cravioto schließt allerdings das Perineurothel als zweiten Sitz der Geschwulstbildung nicht aus, da die Zellen des Perineuriums wie auch die Schwannzellen eine Basalmembran haben.

Auf van der Hoeve geht der Begriff der Phakomatose zurück. Darunter werden Krankheitsbilder gezählt, die gleichzeitig Mißbildungen an Haut, Augen und Gehirn haben können. Neben anderen wird unter diesen Oberbegriff auch die Recklinghausensche Krankheit gezählt.

Ihre Vererblichkeit läßt sich nicht immer sicher überprüfen, jedoch scheint sie dominant vererbt zu werden (Schmincke, Harkin and Reed 1969). Auf die weiteren, mit der Neurofibromatose Recklinghausen einhergehenden Veränderungen, wie Meningiome, Gliome, Lungen- und Gefäßbeteiligungen, sei hier nicht eingegangen, da im Rahmen dieser Arbeit nur das Gewebsbild von Neurinom und Neurofibrom von Interesse ist.

Im folgenden soll nun das mikroskopische und ultrastrukturelle Bild dieser Nerventumoren behandelt werden. Sie sollen nacheinander betrachtet werden, da die meisten Autoren aufgrund ihrer Befunde einen Unterschied zwischen beiden hervorheben (Luse, Kramer 1970, Harkin and Reed). Diese Ansicht wird auch von Rusell and Rubinstein (1971) vertreten: "We prefer ... to base our separation upon general morphological grounds, especially those relating to the arrangement and form of the tumor cells and the character of the interstitiell stroma". -

a) Neurinom

Bevorzugter Sitz solitärer Neurinome ist der N. acusticus. Ihr Auftreten ist in der Mehrzahl der Fälle einseitig, doppelseitiges Vorhandensein ist ein Hinweis auf die zentrale Form der Recklinghausenschen Krankheit (Rusell and Rubinstein). Es nimmt nicht Wunder, daß ca. 8 % von allen primär intracraniell wachsenden Tumoren Akustikusneurinome sind (Zülch, 1956). Auch die sensiblen Wurzeln der Spinalnerven werden befallen (Sanduhr-Tumoren), allerdings ist der Befall häufiger im Rahmen der Neurofibromatose Recklinghausen. Peripher auftretende Neurinome

finden sich durchwegs an größeren Nervenbündeln, besonders auf den Flexorseiten der Glieder (Russel and Rubinstein).

Gewöhnlich sind die Neurinome von einer Kapsel umgeben, ihre Schnittfläche ist weiß und fest. In den meisten Exemplaren sind mikroskopisch zwei Gewebsformen zu unterscheiden, Typ A und Typ B (nach Antoni). Der Typus A ist zellreich und baut sich auf aus miteinander durchwirkten Bündeln langer, bipolarer Spindelzellen. Der Zellkern ist von länglicher Form und enthält in unterschiedlicher Menge Chromatin. Die Nukleolen sind unauffällig, desöfteren liegen sie der Kernmembran an (Russel and Rubinstein, Wechsler und Hossmann).

Nach ultrastruktureller Untersuchung von 50 Akustikusneurinomen kann Cravioto drei verschiedene (Zustands-) Formen von Zellen unterscheiden, deren Kerne von einem variabel großen Zytoplasmasaum umgeben sind. Auch die Kernformen variieren, im allgemeinen behalten sie aber eine rundliche bis längliche Form. Das Zytoplasma enthält in wechselnder Anzahl unauffällige Mitochondrien, ein hochentwickeltes e. R. und überall verteilt Ribosomen. Ein Gemeinsames dieser Zellformen ist die rege Fortsatzbildung. Dieses Bild wird auch von anderen Autoren beschrieben (Luse, Wechsler und Hossmann). Übereinstimmend sagen sie aus, daß die Zellfortsätze in engem Kontakt nebeneinander liegen, der Zwischenraum beträgt etwa $150 \text{ \AA}$ (Cravioto). Die Fortsatzbündel mehrerer Zellen werden von einem gemeinsamen Basalmembranschlauch umhüllt. Diese Bündelformation gleicht offensichtlich den bei der sekundären Degeneration angetroffenen Hanken-Büngnerschen Bändern. Gelegentlich zeigen die Bündel auch Tendenzen zur Wirbelbildung. Während bei

dem Geschehen der sekundären Degeneration die Hanken-Büngnerschen Bänder von der Ausbildung zahlreicher Regenerationsaxone begleitet sind, vermißt man diese wie auch marklose oder markhaltige Axone weitgehend im Neurinomgewebe (Cravioto). In den Anfangsstadien der Neurinombildung beobachtet man noch häufiger Achsenzyylinder, die dann aber mit weiterem Wachstum in immer größerem Prozentsatz der Degeneration anheimfallen (Russell und Rubinstein). Harkin and Reed (1969) entwickeln die Vorstellung, daß das Neurinom als umschriebenes Gewächs im Verlaufe eines Nervenbündels beginnt und durch expansives Wachstum die Nervenfasern aus ihrem Lauf verdrängt. Es erscheint plausibel, daß es hierbei durch Kompression zur Degeneration kommen kann.

Einige der in den Bündeln gelegenen Zellen enthalten in ihrem Zytoplasma feinste Filamente, die bis in ihre zartesten Ausläufer zu verfolgen sind. Sie messen in der Breite etwa $70 \text{ \AA}$. - Der Extrazellulär-
raum enthält wenig Kollagen, meist Fibrillen einer schwer zu bestimmenden Periodizität. Zahlreicher sind 'spindelartige Bündelformationen' von $5 - 7 \mu$ in der Länge und $3 - 5 \mu$ maximaler Dicke, die aus Substrukturen unterschiedlicher Größenordnung aufgebaut sind (Cravioto). Diese Bündel liegen häufig in direktem Zusammenhang mit basalmembranähnlichem Material. Interessanterweise haben auch einige der extrazellulären Filamente die gleiche Größe ($75 \text{ \AA}$, nach Cravioto) wie die oben genannten intrazellulären. Es liegt nahe, hier an eine Ausschleusung von Filamenten zu denken; dergleichen Bilder werden aber nicht beschrieben.

Im Vorangegangenen wurde die Bildung Hanken-Büngnerscher Bänder beschrieben. Einige der Zellen enthielten Achsenzyylinder, und der Zellmembran lag außen eine Basalmembran auf, allerdings nur dann, wenn die Oberfläche an den freien interzellulären Raum grenzte.

Es dürften keine Zweifel bestehen, daß das hier geschilderte Zellbild dem der Nervenfasernhüllzelle entspricht. Auch die zuvor zitierten Autoren deuten diese Zellen als Schwannsche Zellen, da sie eine Basalmembran tragen. Es soll jedoch nicht verschwiegen werden, daß Raimondi and Beckmann (1967) zwar ein weitgehend ähnliches Bild der Neurinomzellen schildern, diese aber als Fibroblasten interpretieren. Auch sie sehen ein 'basalmembranähnliches' Material, das der Zellmembran außen aufliegt, halten dieses 'granulär amorphe' Material aber für Kollagenvorstufen. Außerdem besitzen Schwannzellen ihrer Meinung nach kein intrazytoplasmatisches Fibrillensystem. Diese Meinung wird von anderen Autoren nicht geteilt (Waggener 1966, Cravioto), auch wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Fibrillensystem der Schwannzelle während Zwiebelschalenbildung und sekundärer Degeneration (siehe vorige Kapitel) beschrieben.

Die Basalmembran der Schwannzellen zeigt einige Auffälligkeiten, In wechselndem Ausmaß erstrecken sich von ihr band- und schlauchförmige Abfaltungen in den Interzellulärraum. Dieses Bild wird auch an den Hanken-Büngnerschen Bändern während sekundärer Degeneration gesehen (Wechsler und Hossmann). Stets zu beobachten ist ein enger Kontakt zwischen Basalmembran und umgebenden Kollagenfibrillen. Ausgesprochen zahlreich findet sich im Interzellulärraum ein amorphes basalmembranähnliches Material (Wechsler und Hossmann, Raimondi and Beckmann). Ohne Zweifel liegt im Neurinom eine Vermehrung von basalmembranähnlichem Material vor, dies wird expressis verbis auch in den Arbeiten von Cravioto und Russel and Rubinstein ausgedrückt. Eine Deutung dieses Befundes wird später versucht.

Die Gewebsform des Typus B unterscheidet sich von der des Typus A durch ihre weiträumigere Gewebsfügung, dabei zeigen die Zellen einen ausgesprochenen Polymor-

phismus. Die Zellgrenzen sind recht unbestimmt, der Extrazellulärraum enthält eine eosinophile Matrix (Russell and Rubinstein). Auch die Zellen des Typus B haben die Eigenschaft, lange und dünne Zellfortsätze auszubilden. Diese liegen jedoch nicht dicht beieinander und bilden keine der im Typus A beschriebenen Bündelformationen, in die sich Zellausläufer verschiedener Zellen einordnen. Die Zellfortsätze können sich in alle Richtungen erstrecken und geben der Zelle manchmal das Aussehen eines Sternes. Dieses Verhalten führt zu dem aufgelockerten Gewebsbild des Typus B, und der zwischen den Zellen gelegene Raum wird weitläufiger. Cravioto unterscheidet wiederum drei Varianten desselben Zelltyps (Schwanzzelle). Die Unterschiede liegen in verschiedenen Kernformen, vor allem aber in der ungleichen Beschaffenheit des sie umgebenden Extrazellulärraumes. Dieser enthält entweder ein amorph granuläres Material (s.o.) oder zahlreiche Kollagenfibrillen, die im Gewebetypus A nicht oder nur spärlich vorhanden waren. In diesem Zusammenhang sei auch festgehalten, daß sich die vorher beschriebenen 'spindelartigen Faserbündel' im Typus B nicht finden. -

Es muß noch auf einen, erstmals von Luse (1960) beschriebenen Befund aufmerksam gemacht werden. Die Autorin fand im Extrazellulärraum des Neurinomgewebes Kollagenfibrillen mit abweichender Querstreifung variiert zwischen 1200 und 1500 Å (Luse) gegenüber 640 Å, dem Normalbefund. Das Auftreten von 'long spacing collagen' wurde in der Folgezeit mehrfach bestätigt (u.a. Ramsay 1965, Raimondi and Beckmann, Cravioto). Ursprünglich wurde dieser Befund für das Neurinom als spezifisch erachtet (Luse), doch es ließen sich in der Zwischenzeit Kollagenfibrillen mit unterschiedlicher Querstreifung auch in anderen Geschwülsten nachweisen (Ramsay).

Es ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß die veränderte Querstreifung von der lokalen Konzentration

von Mukopolysacchariden abhängig ist (Russell and Rubinstein, Ramsay). Als sicher darf gelten, daß Mukopolysaccharide, zu einem bestimmten Zeitpunkt der Kollagenpräzipitation anwesend (sog. Nukleationsphase), die Präzipitation beschleunigen und den Fibrillendurchmesser beeinflussen können (Wood 1960). Diese Vermutung paßt gut zu dem Befund der Vermehrung von Basalmembranmaterial, da Mukopolysaccharide ja ein Hauptbestandteil der Basalmembran sind. Weiterhin wird von vielen Autoren die enge Verknüpfung zwischen Basalmembran oder zumindest einem dieser ähnlichen Material und Kollagenfasern hervorgehoben. Auch Cravioto drückt sich ähnlich aus: "In the present study these "Luse Bodies" were found in direct relationship with basement membranes, and only seldom with native fibrous collagen".

b) Neurofibrom

Das Auftreten von Neurofibromen ist typisch für das Krankheitsbild der v. Recklinghausenschen Neurofibromatose. Vereinzelt wurde auch das Auftreten solitärer Neurofibrome mitgeteilt. Man wird gut tun, in diesen Fällen Skepsis walten zu lassen und die Frage zu stellen, ob es sich nicht um eine 'milde Form' der Neurofibromatose handelt, da die Neurofibrome für die v. Recklinghausensche Krankheit kennzeichnend sind. Man hat diese Fälle auch als "formes frustes" bezeichnet.

In der Verteilung der Neurofibrome ist eine gewisse Regelmäßigkeit zu erblicken. Sind die peripheren Veränderungen (Neurofibrome) bei der v. Recklinghausen-

schen Neurofibromatose zahlreich, findet man 'zentral' nur wenige Schädigungen. Die Umkehrung dieses Verteilungsmusters trifft ebenso zu. Von dieser Betrachtung ausgenommen sind die Veränderungen an den Spinalwurzeln (Russell and Rubinstein). Sie sind bei der zentralen wie peripheren Form der Krankheit vorhanden. Nervengeschwülste in der Nähe des Zentralnervensystems zeigen mehr das Gewebsbild von Neurinomen, solche der weiteren Peripherie, das von Neurofibromen.

Harkin and Reed sehen die Anfänge des Neurofibroms durch eine örtliche Vermehrung der endoneuralen Matrix gekennzeichnet. Es kommt zunächst zum Verquellen und Auseinanderweichen der Nervenfaserbündel. Die geordnete Struktur des Querschnittbildes wird aufgelockert. Gleichzeitig setzt eine reaktive Zellproliferation ein, die sich auch makroskopisch in der Vergrößerung des Nerven zeigt. Das Perineurium ist gleichfalls verdickt. Dieses Bild der Hüllzellproliferation kann sich, insbesondere bei gleichzeitiger Degeneration einzelner Axone, dem der hypertrophischen Neuritis (Dejerine - Sottas) nähern. So wurden auch Versuche unternommen, die beiden Krankheitsbilder als verwandt zu erklären, aber auch ebenso abgelehnt (Lambers und Ortiz de Zarate, 1952).

Im histologischen Bild unterscheidet sich das Neurofibrom vom Neurinom durch sein zellärmeres Gewebe und seine weitläufigere Zellanordnung. Der zwischenzellige Raum ist vermehrt und enthält zahlreiche Kollagenfibrillen, die in ein eosinophiles Stroma eingebettet sind. Dieses zeigt eine positive Farbreaktion für Kollagen (Luse). Gelegentlich findet sich

ein neurinomatöses Gewebe einbezogen in das des Neurofibroms. Auch 'onion bulb like structures' werden beschrieben (Ohnisi 1972). Sie entsprechen jedoch dem im vorigen Kapitel gegebenen Bild nicht vollständig. Ohnisi beobachtet niemals ein de- oder remyelinisiertes Axon im Zentrum dieser Bildungen, außerdem sind diese 'onion bulbs' im Durchmesser größer und enthalten mehr lammelläre Strukturen. Es wäre zu diskutieren, ob hier nicht ein anderer pathogenetischer Vorgang zu diesem Bild geführt hat. In großer Anzahl ziehen markhaltige und marklose Nervenfasern durch das neurofibromatöse Gewebe. Im ganzen entspricht das Bild einer räumlich weiten Trennung einzelner Nervenfasern durch ein zellarmes Gewebe, das jeglichen strukturellen Aufbau vermissen läßt (Russel and Rubinstein).

Das elektronenmikroskopische Bild wird charakterisiert durch die Nervenfasershüllzellen, die auch quantitativ neben Fibrozyten und Mastzellen im Vordergrund stehen. Sie sind erkenntlich an der ihnen außen aufliegenden Basalmembran und den axonalen Einschlüssen. Der Zellkern ist länglich oval, das kernnahe Zytoplasma erscheint schmal; kennzeichnendes Merkmal sind die in alle Richtungen weisenden Zellfortsätze (Weber und Braun-Falco), ähnlich dem Bild, das die Zellen im Gewebetypus B des Neurinoms zeigen. Verglichen mit dem geordneten Zustand der parallel ausgerichteten Zellfortsätze im Gewebetypus A, das mit der Formation Hanken-Büngnerscher Bänder verglichen wurde, scheint im Neurofibrom wie auch im Typus B eine geringere Ordnungsstufe vorzuliegen. Im Sinne Antonis ist man versucht, an degenerative Veränderungen des Gewebes zu denken. Nach eigener Auffassung ist es aber wahrscheinlicher, daß hier zwei verschiedene Stufen eines einheitlichen Prozesses vorliegen (s. Diskussion).

Die längliche Zellform ist ein Charakteristikum der Schwannzelle und wird nicht durch mechanischen Druck der Umgebung hervorgerufen, wie der rundliche Habitus der umliegenden Mastzellen zeigt (Pineda 1966). Das Zytoplasma enthält neben einem ausgeprägten Golgi Apparat (Waggener), endoplasmatischem Retikulum, das zisternenartige Erweiterungen im proximalen Teil der Zellfortsätze zeigen kann (Pineda 1966), verteilten Ribosomen und wenigen unauffälligen Mitochondrien die schon früher häufiger erwähnten intrazellulären Filamente oder Mikrofibrillen (Pineda 1966, Waggener, Weber und Braun-Falco), die in ähnlicher Weise bei der sekundären Degeneration vorkommen (Blümcke und Niedorf) und auch von Cravioto (s.o.) beschrieben sind. Weber und Braun-Falco sehen in mindestens zweien ihrer Fälle diesen Befund sehr ausgeprägt. Bündel dieser Filamente können bis in die Zellfortsätze verfolgt werden (Pineda 1966, Waggener). Die marklosen Axone Remakscher Zellen liegen häufiger in den Zellfortsätzen als im kernnahen Zytoplasma, wie es als Regelbefund zu erwarten wäre. Dieses Verhalten veranlaßt Weber und Braun-Falco auch von einer strukturellen Besonderheit der Neurofibromzellen ("Schwannzellartige Zelle") zu sprechen. Die Schwannzell-Achsenzyylinder-Verknüpfung entspricht aber der Normalstruktur: die Zellmembran bildet ein Mesaxon, und die Stelle der Membraneinstülpung wird von einer Basalmembran überzogen.

Nicht immer sind die Nervenfaserrüllzellen und ihre Fortsätze von einer vollständigen Basalmembran umkleidet, es zeigen sich auch Unterbrechungen und Verdünnungen (Weber und Braun-Falco). In einem Bild Pinedas (1966) erscheint eine Zellseite ohne Basalmembran. Die Tatsache, daß die Neurofibromzellen eine Basalmembran ausbilden, spricht jedoch für eine erhaltene Differenzierungsstufe. Die beschriebenen Unterbre-

chungen lassen sich verstehen entweder als noch nicht vollständig wieder aufgebaute Basalmembran nach Zellteilung - erst in fortgeschrittenen Stadien der Regeneration wird eine Basalmembran aufgebaut (Blümcke) - oder als 'besondere' lokale Schädigung des Extrazellulärtraumes.

Der zwischenzellige Raum enthält reichlich Kollagen, das teils lose, teils in Bündeln geordnet vorliegt. Desöfteren wird im neurofibromatösen Gewebe auch 'long spacing collagen' gefunden (Ramsey, Weber und Braun-Falco, Pineda 1970). Unter Berücksichtigung der Befunde im Neurinom erscheint es nicht verwunderlich, daß alle Beschreiber des Neurofibroms eine Vermehrung von Basalmembranmaterial angeben. So schreibt etwa Waggener: der Extrazellulärraum enthält neben zahlreichen Kollagenfibrillen "microfibrills and reduplicating lamina of amorphous material which is indistinguishable from basement membrane". Auch Pineda (1970) drückt sich in diesem Sinne aus: "Condensation of ground substance occasionally surrounding large processes is indistinguishable from the basal lamina". Ähnlich, wie auch im Neurinom, liegen die feinen Filamente und Kollagenfibrillen in enger Verbindung zu dem Basalmembranmaterial.

Nürnbergger und Korting (1969) diskutieren einen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Mukopolysacchariden und dem Wachstum von Neurofibromen. Während es ein Normalbefund ist, daß der Nerv Mukopolysaccharide enthält (Adams 1965, zit. nach Nürnbergger und Korting), es also zunächst 'normal' ist, daß auch neurofibromatöses Gewebe diese enthält, so entscheidet doch die Quantität über die Dignität (Krücke 1955). Wie die Autoren retrograd anamnestisch feststellen konnten, wurden die Neurofibromknoten, die

in ihrer Untersuchung den höchsten Anteil mukoider Substanzen aufwiesen, entfernt, weil sie Wachstum zeigten. Sie kommen zu der Schlußfolgerung, daß "je nach der Wachstumstendenz und dem augenblicklichen Wachstumsstadium eines Neurofibromknotens unterschiedliche Mengen von mukoiden Substanzen in dem fibromatösen Anteil gefunden werden können". In einer nachfolgenden Arbeit (Nürnberger und Müller 1970) wird es für wahrscheinlich gehalten, daß im Neurofibrom die Schwannzellen aktiv an der Fibrillenneogenese beteiligt sind, ob jedoch auch eine Beteiligung an der Bildung der Mukopolysaccharide vorliegt, wird offengelassen. Nach allem bisher Ausgeführten muß dies aber für sehr wahrscheinlich gehalten werden, da mit der Vermehrung von Basalmembranmaterial zwangsläufig auch eine Anreicherung von Mukopolysacchariden verbunden ist. -

Noch zu einem anderen Befund, dem Auftreten von Mastzellen im Neurofibrom, werden mehrere Angaben gemacht. Neben unauffälligen Fibroblasten und Makrophagen sind sie in von den einzelnen Untersuchern unterschiedlich angegebener Zahl vorhanden. So schreiben Weber und Braun-Falco: "Mastzellen kommen in recht großer Zahl vor. Ein wesentlicher Unterschied zu normalen Mastzellen anderer Lokalisation scheint nicht zu bestehen". Demgegenüber vertritt Baroni (1964) die Ansicht, daß sie in ebenso großer Anzahl wie im normalen Nachbargewebe vorliegen. Weiterhin stellt er fest, daß die Anzahl der Mastzellen größer ist in Nerventumoren mit einem höheren Bindegewebsanteil. Pineda (1965) befaßt sich auch mit den Mastzellen und beobachtet, daß sie überall im Nervengewebe verteilt zu finden sind -ohne eventuellen Bezug zu Gefäßen -, und ihr Vorhandensein nicht durch einen entzündlichen Prozeß zu erklären ist. Unklar bleibt, ob die Mastzellen durch Proliferation ortsständiger Zellen oder durch

Einwanderung von außen so zahlreich in das Geschwulstgewebe zu liegen kommen.

Einer endgültigen Klärung bedarf die Frage, weshalb Mastzellen eine Affinität zu den Nerventumoren zeigen. Zwei Überlegungen seien kurz angeführt. Weber und Braun-Falco meinen, daß eine funktionelle Beziehung der Mastzellen zu der vermehrt saure Mukopolysaccharide enthaltenden Grundsubstanz des Neurofibroms nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Pineda (1965) sieht die Verbindung im vermehrten Anteil des endoneuralen Kollagens. Diese Vorstellung deckt sich mit den Angaben Baronis, der die Mastzellen hauptsächlich im bindegewebigen Anteil des Tumors sieht. Dennoch bleibt die Beziehung Mastzelle - Kollagen im Dunkeln. Man greift vielleicht nicht zu weit vor, wenn man ganz allgemein formuliert, daß das gehäufte Auftreten von Mastzellen im peripheren Nervengeschwulst - Neurofibrom wie auch Neurinom - auf einer Entgleisung der Stoffwechsellage des Endoneuralraumes beruhen mag. Zweifelsohne bleiben hier aber viele Fragen offen.

Zusammenfassend zu dem geschilderten kurzen Überblick über Neurinom und Neurofibrom und dem Verhalten der Schwannzellen als 'eigentliche Tumorzellen' im Geschwulstbild kann mit Cravioto gesagt werden: "Under neoplastic conditions (nerve sheath tumors) it dedifferentiates only to such a degree as to lose its ability to wrap itself around axis cylinders although it continues to form long processes which now grow in various directions in a chaotic fashion". - Zur Frage der malignen Entartung von Neurinom und Neurofibrom sei auf die ausführlichen Kapitel bei Russel and Rubinstein hingewiesen.

D i s k u s s i o n .

Wie aus den einzelnen kurzen historischen Überblicken hervorgeht, bestand und besteht bei den Beschreibern und Untersuchern der verschiedenen Krankheitsbilder eine ausgeprägte Meinungsverschiedenheit darüber, ob die jeweiligen Veränderungen als schwannzellartige oder bindegewebige Umwandlung aufzufassen sind. In besonderem Maße betrifft dies die Diskussion über die Genese von Neurinom und Neurofibrom. Diese Differenzen fußen mit in der Frage der entwicklungsgeschichtlichen Abstammung (mesodermal oder ektodermal) der Schwannschen Zellen. Geht man von einer ektodermalen Abstammung aus, so ergeben sich Schwierigkeiten in der Erklärung des vermehrten interstitiellen Strukturelemente (Kollagen, Retikulin) wie auch sklerosierender Vorgänge. Zur Vermeidung dieser sich mit der ektodermalen Abstammung der Schwannzellen ergebenden Interpretationsschwierigkeiten vertritt Feigin (1971) die Hypothese eines 'unitary mesenchymal concept' für die peripheren Nervengeschwülste. "Es wird die Annahme vorgebracht, daß diese Zelle (Schwannzelle) ein besonderes bindegewebiges Element ist, das sich durch Reifung von den multipotenten primitiven Retikulumzellen ableitet, die unter bestimmten Umständen auch andere spezielle mesenchymale Elemente produzieren, und die im Gehirn wie in den meisten anderen Geweben vorhanden sind". Er ist auch der Meinung, "daß es nur eine einzige Art von Geschwülsten der Schwannschen Zelle gibt", daß also zwischen Neurinom und Neurofibrom kein Unterschied besteht. Weiterhin setzt Feigin sich kritisch auseinander mit der Bedeutung der Basalmembran, die von der meisten

Autoren als Identifikationsmerkmal der Schwannzellen angesehen wird (u.a. Cravioto, Russell and Rubinstein), und führt aus, daß diese kein Beweis für eine ektodermale Abstammung der Geschwulstzellen sein kann, denn auch mesenchymale Elemente, etwa die Endothelzellen der Gefäße, besitzen eine solche.

Grundsätzlich muß zu diesen Ausführungen gesagt werden, daß in der endgültigen Einordnung der Hüllzellen, entweder als mesenchymale oder ektodermale Elemente, keine wesentliche Erweiterung des Wissens zur Genese der Tumoren liegen kann. Wie Pierce (1963) feststellen konnte, ist die Basalmembran eine Bildung der darunterliegenden Zelle und somit ein festes Zellcharakteristikum. In den Nervengeschwülsten handelt es sich um eine Vermehrung solcher, eine Basalmembran tragender Zellen, die sich keinesfalls zu 'einfachen Fibroblasten' dedifferenzieren, und die dennoch die Bildung von Kollagen verursachen. Da die Geschwulstzelle als solche sicher zu identifizieren ist - auch Raimondi and Beckmann sehen die von ihnen als Fibroblast angesprochene Geschwulstzelle von einer Basalmembran umgeben -, erscheint es für die Frage der Pathogenese belanglos, ob diese Zelle (Schwannzelle !) eine Differenzierungsstufe des Mesenchyms ist oder nicht. Abschließend sei zu der Frage der Bedeutung, die in der Zuordnung der Schwannzellen zu einem Keimblatt liegen mag, Stochdorph zitiert: "Den entwicklungsgeschichtlichen Daten nach sind die Zellformen im peripheren Nerven Abkömmlinge einer gemeinsamen Matrix. Daß diese Matrix der Neuralplatte entspricht, und die endgültigen Zellformen trotzdem und zum Teil recht stark in ihren geweblichen Leistungen den Bindegewebszellen angenähert sind, ist nicht verwunderlicher als etwa die Entstehung von Teilen des Kopfskelettes aus der Neuralplatte. Ohne Zweifel wurde die Diskussion

gerade von Fragen der Tumorphathologie der peripheren Nerven in der Vergangenheit allzusehr aus der Perspektive der Keimblattlehre und der starren Präformation betrachtet".

Beim Vergleich der zuvor beschriebenen histopathologischen Bilder stellen sich bezüglich der Veränderungen der Schwannzellen einige Gemeinsamkeiten heraus. Die einzelne Hüllzelle ließ sich jederzeit differenzieren von den verschiedenartigen Nachbarzellen - Fibroblasten, Makrophagen und Mastzellen - aufgrund der Ausbildung einer Basalmembran und axonaler Einschlüsse. Lediglich im Bild der Nervengeschwülste war eine sichere Abtrennung von den Zellen des Perineuriums, auch Träger einer Basalmembran, nicht möglich (s. Arbeit Cravioto). Die Schwannschen Zellen zeigten in Verteilung und Aussehen ihrer zytoplasmatischen Strukturen weitgehende Ähnlichkeiten. Als Ausnahme mag vielleicht das Bild der Myelinphagozytose nach Markmanteldegeneration aufgefaßt werden. Von Blümcke und Niedorf wird auf die zahlreichen intrazytoplasmatischen Filamente während sekundärer Degeneration aufmerksam gemacht, jedoch konnte dieses Bild auch in allen anderen Zustandbildern gezeigt werden, wenn auch nicht so zahlreich. Mit Ausnahme der Myelinphagozytose war im Zytoplasma keine für irgendein Krankheitsbild spezifische Veränderung zu bemerken. Zellen und Kerne zeigten Variationen der Form, vorherrschend war aber das Bild einer länglich ovalen Zelle. Es war durchaus möglich, daß die Zellen desselben Gewebes Unterschiede der Form zeigten (Cravioto).

In allen Bildern zeigten die Schwannzellen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Tendenz, Zellfortsätze zu bilden. In zwei Bildern (Gewebetypus A im Neurinom, sek. Degeneration) war dieses Phänomen sehr ausgeprägt und führte zur Bildung Hanken-Büngnerscher Bänder. Man ist mitunter versucht, die Zellfortsatzbildung als

frustranten Versuch einer Umschließungsbewegung der Schwannzelle zu interpretieren. Sicherlich liegt hier ein regeneratives Bestreben der Schwannzelle vor, und man kann dieses Geschehen am ausgebildeten Nerven stets als Hinweis auf pathologische Veränderungen - im weitesten Sinne - an der peripheren Nervenfasern deuten.

Desöfteren wurde auch auf eine Vermehrung von Basalmembranen (nach Nervenwurzelquetschung und bei hypertrophischer Neuritis) oder von basalmembranähnlichem Material (Neurinom oder Neurofibrom) hingewiesen. Besonders auffallend war dabei die enge Verknüpfung zwischen Schwannscher Zelle und Basalmembran einerseits sowie Basalmembran und Kollagen andererseits. Die Erklärung für dieses Bild wird darin gesehen, daß die Schwannzellen als Bildner dieser Strukturen aufzufassen sind. Gemeinsam mit anderen Autoren (Nathaniel and Pease, Pineda 1966, Dyck, Nürnberger und Müller) wird die Meinung vertreten, daß die Hüllzellen Kollagen (Retikulin) bilden können.

Zur Erläuterung dieser Auffassung erscheint es notwendig, zunächst einige Aussagen zum Aufbau des Kollagens und der Basalmembran zu machen. Es wird versucht, eine Erklärung für die teilweise überschießende Vermehrung von Basalmembranen und basalmembranähnlichem Material sowie Kollagen zu geben. Abschließend sollen noch Anmerkungen zu den zuvor beschriebenen Krankheitsbildern gemacht werden, insbesondere soll eine Hypothese zur Genese der Nervengeschwülste entwickelt werden.

A. Kollagenbildung durch die Schwannsche Zelle.

Struktur und Synthese von Kollagen.

Bislang kann nicht sicher entschieden werden, ob ein struktureller Unterschied besteht zwischen Retikulin und Kollagen, denn über den chemischen Aufbau des Retikulins bestehen noch Unklarheiten. Es handelt sich um einen extrem unlöslichen Komplex von kollagen-ähnlichen Eiweißen mit Lipiden und Mukopolysacchariden, also um ein Lipo - Glyko - Proteid (Rapoport 1969). Elektronenmikroskopiker halten jedoch Retikulin für Kollagen (Russel and Rubinstein). Die Argyrophilie der Gitterfasern beruht auf ihrem Mukopolysaccharidanteil. Auch Bargmann sagt aus, daß "besonders mit zunehmendem Lebensalter eine kollagene Umwandlung von Gitterfasern beobachtet wird, so daß die Silberfibrillen wahrscheinlich als Präkollagenfasern aufgefaßt werden dürfen". Die persönliche Auffassung ist, daß die der Basalmembran dicht anliegenden Gitterfasern ihr spezifisches Färbeverhalten durch die Nähe des Mukopolysaccharidgehaltes der Basalmembran erhalten, im Aufbau den Kollagenfasern aber durchaus entsprechen können. Hierfür scheint auch zu sprechen, daß die Enden von Kollagenfasern sich in Gitterfasernetze aufsplintern, und man könnte meinen, daß ein Entwicklungsprozeß in Richtung Kollagen vorliegt.

Obgleich Retikulin und Basalmembran eng vergesellschaftet sind, zeigen sie trotz ihrer gemeinsamen Affinität zur Silberimprägnation und PAS-Reaktion eine 'strukturelle Heterogenität' (Velican 1970). Es ist nicht möglich, ein allgemeingültiges, histochemisches Bild für die Retikulinfasern und Basalmembranen zu geben, weder allgemein noch für ein bestimmtes Organ oder Gewebe. "This structural heterogeneity seems to bear a relation to the biological age of the subject, the age

of the basement membranes and reticular fibres, the metabolic characteristics of certain organs or of various topographic areas of the organ in question as well as to the functional dynamics of various cellular groups." Zusammenfassend: es bestehen zwischen Basalmembran, Retikulin und Kollagen trotz weitgehender Ähnlichkeiten Unterschiede, die dynamischer Art zu sein scheinen. Einfachheitshalber soll im folgenden aber, wenn die Rede auf die Genese von Bindegewebsfasern kommt, nur von 'Kollagen' gesprochen werden, da die geringfügigen Unterschiede zwischen Retikulin- und Kollagenfasern dies als vertretbar erscheinen lassen.

Auffallendes Kennzeichen der Kollagenfibrillen ist die Doppelbrechung im Polarisationsmikroskop. Die Periodizität der Querstreifung liegt bei 640 Å. Die Ursache für dieses Phänomen liegt anscheinend in der Anordnung der einzelnen Bausteine der Kollagenfibrille, den Tropokollageneinheiten. Diese Grundeinheiten liegen jeweils um ein Viertel ihrer Länge verschoben aneinander (Karlson 1967, Rapoport). Das Tropokollagen besitzt ein Molekulargewicht von 350.000 und mißt 14 Å im Durchmesser und 2800 Å in der Länge. Es ist ein relativ starres, stabförmiges Molekül, das sich aus drei Peptidketten aufbaut, zwei α - I Ketten und einer α - 2 Kette. Diese drei Ketten stellen eine verdrehte Spirale nach Art eines Seiles dar. Die Aminosäurezusammensetzung ist charakteristisch. Sie ist durch Reichtum an Glycin, Prolin und Hydroxyprolin ausgezeichnet, die zusammen über die Hälfte des gesamten Aminosäurenbestandes ausmachen.

Mit Hilfe radioaktiv markierter Bausteine konnten Revel and Hay (1963) den Synthesevorgang des Kollagens in der Zelle wahrscheinlich machen. Erste Aufbauvorgänge spielen sich am endoplasmatischen Retikulum ab. Das gebildete Produkt erscheint später in der Golgi Zone und wird innerhalb großer Vakuolen angereichert. Das fibril-

läre Material innerhalb der Vakuolen stellt wahrscheinlich Kollagen dar und das mehr amorphe Material Mukoproteine. Ein solches Golgi-Vesikel wandert zur Zelloberfläche, verschmilzt mit der Zellmembran und entlädt seinen Inhalt in den Interzellularraum. Das freigesetzte Protein diffundiert in den freien Raum und polymerisiert in einiger Entfernung zu Kollagenfibrillen. Wood (1960) hat sich eingehend mit dem physikochemischen Vorgang der Entstehung der Kollagenfibrillen befaßt. Danach ist die Fibrillenbildung das Ergebnis zweier Prozesse, einer Kernbildung (Nucleation) und einer Wachstumsphase. Er zitiert: " (a) nucleation, i.e. the aggregation of soluble collagen particles to form nuclei, the smallest aggregates capable of existing as a separate phase; (b) growth of the nuclei into fibrils by accretion of further soluble collagen particles." Nach der Ausschleusung von Kollagenvorstufen (nuclei) durch die Zelle kommt es zu einer in geordneter Form verlaufenden Präzipitation von Proteinen aus einem Milieu, in dem sie übersättigt vorliegen -, unter Berücksichtigung äußerer Einflüsse, wie Temperatur, pH, ionaler Zusammensetzung usw. Aufgrund der asymmetrischen Struktur der Kollagenmoleküle dürfte es sich bei den 'Kernen' um filamentöse Gebilde handeln.

Mukopolysaccharide haben einen Einfluß auf die Präzipitationsrate und Fibrillengröße (Wood). Sie beschleunigen die Bildungsrate der Nuklei und damit die nachfolgende Präzipitation, offensichtlich wird aber dadurch die Größe der Fibrillen verkleinert. Wood vermutet, "that the mucopolysaccharides might be concerned with regulating nucleation and growth and hence help to determine the rate of formation of fibrils and their ultimate size," und daß die variable Fibrillengröße mit dem Mukopolysaccharidgehalt einzelner Gewebe correliert.

Diese Arbeitshypothese ist in Einklang mit den Befunden Velicans (s.o.), die Unterschiede dynamischer Art zwischen Basalmembran und Retikulinfaserns wahrscheinlich machen konnten.

Unter normalen Bedingungen ist zu fordern, daß die kollagenbildende Zelle sowohl die Menge als auch die räumliche Anordnung der Fibrillen kontrolliert. Eine Vorstellung zur quantitativen Steuerung wurde oben besprochen. Auch Revel and Hay denken an einen ähnlichen Mechanismus, wenn sie den regulierenden Effekt in der Steuerung der chemischen Zusammensetzung des extrazellulären Milieus sehen. Porter (1964) sieht in der engen Verbindung von Basalmembran und Kollagenfibrillen das "Steuerelement" für die geordnete und räumliche Faseranordnung. Er zeigt auf, daß auch die Fibroblasten von einer Schicht zarter Filamente umgeben sind, die mit der Formation einer Basalmembran zu vergleichen ist, und kommt zu dem Schluß, daß "the initiating element or elements in collagen fibril formation may reside in these layers ('Basalmembranen') in patterns which influence the orientation of the fibrils in the collagen fabrics characteristic of different tissues." Die Entscheidung darüber, in welcher Form eine kollagenbildende Zelle auf die Fasenanordnung Einfluß nimmt, und ob von seiten der Basalmembranen eine aktive Beeinflussung der Faserausrichtung vorliegt, oder ob die Basalmembranen eher Ausdruck eines Ausrichtungsgeschehens sind, gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit. Es sollen hier nur Möglichkeiten aufgezeigt werden. -

Kollagen und Basalmembran.

Auf die Befunde an den Schwannschen Zellen nun übertragen, kann Porters Beobachtung einer engen Verknüpfung zwischen Basalmembranen und Kollagenfibrillen bestätigt werden. Kollagenfibrillen münden in Ansammlungen basalmembranähnlichen Materials (Cravioto); Pineda (1965) sieht im Neurinom 'collagen-pockets', ebenso Basalmembranabfaltungen und Vervielfältigungen, zwischen denen sich Kollagenfibrillen finden. Pineda (1965) und Nathaniel and Pease sehen sie auch zwischen Zellmembran und Basalmembran gelegen. Dyck zeigt in seinen Bildern Fibrillen zwischen den mehrfachen Basalmembranlamellen. Jedoch ist offensichtlich, daß bei pathologischen Veränderungen am peripheren Nerven eine geordnete Faserstruktur aufgehoben ist, wie dies besonders eindrucksvoll an den Nervengeschwülsten zu sehen ist. Normalerweise werden, wie es Thomas (1963) beschreibt, Nervenfasern jenseits der Basalmembran von Kollagenfasern in zwei Schichten (Schichten von Plenk und Laidlaw, Key und Retzius) begleitet. Dies wird deutlicher an den markhaltigen als an den marklosen Nervenfasern gesehen. Dieser Normalbefund wurde hier niemals geschildert, vielmehr zeigten sich Tendenzen zur Wirbelbildung oder ungeordneter Faserverlauf. Im Sinne Porters müßte hier an eine Schädigung in der Basalmembranstruktur gedacht werden, ein Gedanke, der durchaus in den aufgeführten Veränderungen eine Bestätigung finden könnte. Auf jeden Fall kann am ausgebildeten Nerven das Fehlen einer geordneten Faserschicht außerhalb der schwannzelligen Basalmembran, wie sie von Thomas angegeben wird, als ein Hinweis auf pathologische Geschehnisse gedeutet werden.

Auch eine mögliche Erklärung für das Auftreten von 'long spacing collagen' in den Nervengeschwülsten weist

auf eine Beziehung Basalmembran - Kollagenfaser hin. Es ist als sicher anzunehmen, daß durch extrazelluläre Milieuveränderungen die normal gebildeten Tropokollagenmoleküle nicht um ein Viertel ihrer Länge verschoben nebeneinander zu liegen kommen, sondern in anderen Verhältnissen (Modellvorstellungen bei Ramsay), und es so zur Entstehung breitsegmentierter Fibrillen kommt. Gestützt auf die Befunde Randalls führt Ramsay aus (Lit. s. dort), daß unter experimentellen Bedingungen die Querstreifungsperiode von dem Mengenteil der Mukopolysaccharide im Präzipitat abhängig ist. Aus der auch von ihr geschilderten engen Nachharschaft der mukopolysaccharidreichen Basalmembran und 'long spacing collagen' zieht die Autorin den Schluß, daß es durch wechselseitige Bedingung zu dem Bild kommt. Anscheinend besteht um die Besetzung freier Bindungsstellen am Tropokollagenmolekül zwischen Mukopolysacchariden und Tropokollagen eine Konkurrenz im Sinne einer kompetitiven Hemmung, so daß beim Überwiegen der Mukopolysaccharide - wie für die Nervengeschwülste diskutiert - diese vermehrt Bindungsstellen (elektrostatistischer Natur?) belegen und bewirken können, daß die Tropokollagenmoleküle in anderen Längenproportionen zueinanderliegen. Wie schon früher ausgesagt, ist das Auftreten von 'long spacing collagen' nur pathognomonisch, keinesfalls spezifisch für die Geschwülste des peripheren Nerven. Der Befund wird auch in anderen Tumoren des Ektoderms gesehen (Ramsay); Mollo and Monga (1971) sehen solches in Lymphomen. Die letzteren Autoren diskutieren auch für das Auftreten breitsegmentierter Kollagenfibrillen eine Beziehung zum Basalmembranmaterial. -

Kollagenbildung durch Schwannzellen.

Im Vorangegangenen wurde wiederholt auf die enge Beziehung zwischen schwannzelliger Basalmembran und Kollagen aufmerksam gemacht. Sollte eine Zelle, die in der Lage ist, eine Basalmembran zu bilden, nicht auch fähig sein, Kollagen zu bilden, da zwischen den kleinsten Bausteinen der beiden Strukturen keine oder nur geringfügige Unterschiede bestehen? Velican sieht in der makromolekularen Struktur der Basalmembran eine Ähnlichkeit zur Familie der Elastine. In dieser Arbeit wurde auf eine mechanische Stabilität hingewiesen, wie sie sich etwa in dem ungekrümmten Verlauf der Basalmembran über Zellmembraneinsackungen zeigt. Verglichen mit den venösen haben die arteriellen Kapillaren der Niere eine ungleich dickere Basalmembran als Ausdruck des mechanischen Widerstandes gegen den höheren Blutdruck (Pease 1960). Auch zwischen den arteriellen und venösen Kapillaren des Cortex und der Lunge zeigen sich ähnliche Unterschiede. Hall (1966) entwickelt ein Modell der Basalmembranstruktur, das die geschilderte mechanische Stabilität und das färberische Verhalten - pos. Farbausfall für Mukopolysaccharide - in Einklang bringt. Danach baut sich die Basalmembran aus einem Netz positiv geladener Kollagenmoleküle auf, die von negativ geladenen Mukopolysacchariden umgeben sind. "That the covering material could be a mucopolysaccharide and the axial core of the uniform significantly thick (about 25 Å), microfibrils could be tropocollagen is wholly in agreement with the literature describing the chemistry of isolated glomerular basement membrane and with its consistently positive reaction of the periodic - Schiff reagent." Auch Bargmann gibt ein ähnliches Bild: "Elektronenmi-

kroskopisch weist die Basalmembran in den meisten Fällen eine Dreischichtung auf: zwei verhältnismäßig lockere, 100 - 200 Å dicke Laminæ fassen eine dichter gefügte Lamina von 500 - 600 Å Dicke zwischen sich, die aus einem verwaschenen Filzwerk von Filamenten (30 - 40 Å im Durchmesser) besteht." Ebenso wie Hall machen andere Autoren (Lazarow and Speidel 1964, Dische 1964, Terzakis 1967) einen Basalmembranaufbau aus Mukopolysacchariden und Kollagenbestandteilen wahrscheinlich.

Anhand dieses sehr wahrscheinlichen und allgemeinen Strukturmodells der Basalmembran hat man davon auszugehen, daß auch die Schwannzellen Tropokollagenmoleküle bilden können. Allerdings lassen sie die für kollagenbildende Zellen typischen Zytoplasmastrukturen weitgehend vermissen. Diese sind ein hoch entwickeltes endoplasmatisches Retikulum, deutlicher Golgi - Apparat, Vesikelbildung (Merker 1961, Schwarz et al. 1962, Revel and Hay). Wohl werden von einzelnen Autoren ähnliche Bildungen beschrieben - zisternenartige Erweiterungen des e.R. (Pineda 1966), deutlicher Golgi - Apparat (Waggener) -, doch erscheinen diese Bilder mehr zufällig und nicht regelmäßig ausgebildet.

Anders mag es sich mit den wiederholt beschriebenen intrazytoplasmatischen Filamenten verhalten. Sie können Ausdruck eines zytoplasmatischen Geschehens der Kollagenbildung sein. Sie werden von Blümcke und Niedorf mit 80 Å im Durchmesser angegeben, von Cravioto mit 70 Å. Sie scheinen mit dem filamentösen extrazellulären Material identisch zu sein, seine Größe wird mit 75 Å angegeben. Obwohl es mit vergleichenden Methoden nicht möglich ist, auf die chemische Zusammensetzung zu schließen, ist die Wahrscheinlichkeit doch sehr hoch, daß es sich um von Mukopolysacchariden umhüllte Tropokollagenmoleküle handelt. Ohne hier eine alte

Streitfrage über die Fibrillengenese wieder aufgreifen zu wollen, erscheint es doch möglich, daß anfänglich von der kollagenbildenden Zelle ein Grundgerüst, 'Kern' im Sinne Woods, gebildet wird, die Zelle dieses dann "ausschleust", und daraus durch sich anschließende Präzipitationsvorgänge eine "reife" Faser wird. Diese Vorstellung muß der durch Revel and Hay wohl fundierten Kristallisationstheorie nicht widersprechen, da die eigentliche Fasersynthese durch Präzipitation zustandekommt. -

Die Basalmembran als Auslöser der Kollagenbildung.

Neben dem zuvor geschilderten Kollagensyntheseweg, der einem vorgegebenem Reaktionsmuster der Schwannzelle entspricht und beispielsweise bei regenerativen Vorgängen wieder in Erscheinung tritt, dürfte im Nerventumor und auch während hypertrophischer Neuritis ein anderes Geschehen vorliegen, das auslösend für die Faserbildung wirkt. Die Anreicherung von Basalmembranmaterial und dessen Durchdringung mit Bindegewebsfasern, häufig vom breitsegmentierten Typ, machen es wahrscheinlich, daß Teile der Basalmembran durch Zerstörung ihrer Struktur als 'Nuclei' (Wood) Anlaß zur Kollagenbildung geben. "Any physicochemical process which removes the anionic mucopolysaccharides from their collagen nucleus will naturally permit aggregation of the latter" (Donahue and Zeman, 1967). Die ihrer Hülle beraubten Tropokollagenmoleküle aggregieren zu zunächst noch plumpen Faserformen, durch einsetzende regenerative Bestrebungen der Schwannschen Zelle wird aber weiteres "Baumaterial" produziert, und es kann zur Bildung normaler Faserstrukturen kommen. Der Versuch der Schwannzelle, eine neue Basalmembran aufzubauen, muß so lange vergeblich sein, wie die Mukopolysaccharide aufgrund einer Störung des extrazellulären Milieus eine höhere Affinität zu anderen Ladungsträgern als zu den Tropokollagenmolekülen zeigen. Die Zelle arbeitet gewissermaßen 'ins Leere'. Die gleichzeitig reichlich vorhandenen Mukopolysaccharide vermögen das Auftreten von 'long spacing collagen' hinreichend zu erklären. -

Bei Zusammenfassung der einzelnen Aussagen ergibt sich somit folgendes Bild: in der Basalmembran liegen Tropokollagen und Mukopolysaccharide in einer

niederen Organisationsstufe zusammen, die für Kollagenfibrillen typische Querstreifung fehlt. Auf einer höheren Stufe, repräsentiert durch den gemeinhin als Retikulin bezeichneten Fasertyp, ist der Mukopolysaccharidanteil zu einem höheren Maß dissoziiert; durch Präzipitationsvorgänge ist es zur Faserbildung gekommen, deren Abschluß die 'reife' Kollagenfaser ist. Auslösend für die Organisierung der Tropokollagenmoleküle ist ein von der Zelle gebildetes Fasergerüst. Da die Basalmembran eine Bildung der 'daruntergelegenen' Zelle ist (Pierce), ist die Schwannzelle Bildner dieser Struktur. Es sprechen alle Indizien für eine Kollagenbildung durch die Schwannsche Zelle.

Daß nun die Schwannzellen normalerweise so wenig Charakteristika kollagenbildender Zellen zeigen, hängt mit ihrer mehr statischen Aufgabe zusammen. Nur während der Ontogenese und während regenerativer Vorgänge zeigt die Schwannzelle eine vorübergehende fibroblastische Potenz. Es würde auch nur schwer vorstellbar sein, daß die von Thomas beschriebenen, außerhalb der Basalmembran gelegenen zwei Faserschichten eine Bildung endoneuraler Bindegewebszellen sein sollen. Ihr Aufbau, innen ungeordneter, nach außen zunehmender paralleler Faserverlauf, scheint mehr für den umgekehrten Weg zu sprechen. Es sei auch nicht vergessen, daß Murray and Stout (1942) zeigen konnten, daß Schwannzellen in vitro Basalmembran und Kollagen (Retikulin) bilden.-

B. Anmerkungen zu den beschriebenen Krankheits-
bildern.

Wenngleich das ultrastrukturelle Bild der Schwannzelle in den geschilderten Krankheitsbildern weitgehend ähnlich ist, das Gewebsbild ist charakteristisch, lassen sich doch bezüglich der Pathogenese Unterschiede ablesen. Zum einen zeigen sich zwischen segmentaler Demyelinisation und hypertrophischer Neuritis (Dejerine - Sottas), zum anderen zwischen Neurinom und Neurofibrom enge Verbindungen. Das Geschehen der sekundären Degeneration ist wohl verstanden. Hier erklären sich die Veränderungen als Folge des traumatischen Geschehens an der Nervenfaser nach Kontinuitätsdurchtrennung. Es kommt zum Markscheidenuntergang und reaktiv folgend zur Schwannzellproliferation. Vergleichbar dem ontogenetischen Ablauf werden die ausgesprossenen Regenerationsaxone von den im Gewebsverband liegenden Schwannzellen umhüllt. Die dichten Faserfilze aus feinen Filamenten in den Zellfortsätzen werden als Ausdruck einer wiederaufkommenden fibroblastischen Aktivität gedeutet. Basalmembran und Endoneuralscheide werden von der Schwannzelle als eigener Schritt in der Gewebsdifferenzierung neu aufgebaut. -

Segmentale Degeneration und hypertrophische Neuritis.

Obgleich zwischen segmentaler und sekundärer Degeneration Gemeinsamkeiten zu bestehen scheinen - bezüglich Markmantelschädigung, Myelinphagozytose und -abbauvorgängen gleichen sich die Bilder -, liegt ein anderer Pathomechanismus vor. Es handelt sich bei der segmentalen Demyelinisation um eine primäre Schädigung der Hüllzelle und der Markscheide, aus der heraus sich alle Folgebilder zwanglos erklären. Sie tritt zuerst an Oberflächenstrukturen auf - an den Mesaxonen, Schnürringen und oberflächlichen Markscheidenlamellen - und besteht in einer Strukturauflockerung oder Verquellung. Dies könnte auf eine Störung der Osmoregulation hinweisen, die streng zellbegrenzt ist. Auch das wenig prozeßhafte, auf einen Nervenabschnitt begrenzte Krankheitsgeschehen spricht für ein lokales, zellgebundenes Ereignis. Wie dargelegt können dieses Bild eine Vielzahl von Faktoren auslösen, in vivo wie in vitro. Daß der als Zufallsbefund gesehene, segmental begrenzte Markschwund im Verlauf des 'normalen' Nerven (Mayer, Ochoa and Mair) als Folge eines Nervenkompressionsschadens auftreten kann, soll hier nur als Möglichkeit aufgezeigt werden. Die nach wiederholter Nervenkompression erhobenen Befunde Dycks deuten eine solche Interpretation an, da im Laufe eines Lebens peripher verlaufende Nerven, insbesondere auch der N. suralis, mit Sicherheit einmal einem schädigenden Druck ausgesetzt werden.

Die nach wiederholter Demyelinisation einsetzende Schwannzellproliferation kann zur Zwiebelchalenformation führen. Diese Bildung entsteht durch den Einfluß des intakten Basalmembranschlauches, da er als Leitschiene für die proliferierenden Schwannzellen wirkt und so die zirkuläre Zellanordnung hervorruft.

Der zwischen den Schwannzellen gelegene Raum ist unauffällig, er kann mehrere zellungebundene, normal strukturierte Basalmembranen enthalten. Diese Membranen können, wie oben dargestellt, auch Anlaß zur Kollagenfibrillenbildung geben, ein Vorgang, der mit der regenerativen fibroblastischen Aktivität der Schwannzelle parallel verläuft. Lymphozyten, Granulozyten und Mastzellen sind nur spärlich im Endoneurium vertreten, eine seröse Durchtränkung des Interstitialraumes wird meistens verneint.

Bei der hypertrophischen Neuritis (Dejerine - Sottas) handelt es sich um eine degenerative Nerven-erkrankung. Über die Aetiologie kann man vorerst nur spekulieren. Verglichen mit der partiellen Schädigung der Markscheiden, die meistens abhängig von einem anderen Grundleiden auftritt (chronischer Arsenvergiftung, Bleivergiftung, Diabetes, Diphtherie), läßt sich vermuten, daß die hypertrophische Neuritis als Sekundärmanifestation bei einem bestehenden Grunddefekt auftritt. Der Schaden offenbart sich in schubweisem Verlauf, wie die durch wiederholte Entmarkungsvorgänge bedingten Zwiebelschalenbildungen zeigen. Es ist unwahrscheinlich, daß, wie Zacks et al. (1968) glauben, diese Krankheit in einer Abnormalität der Schwannzelle begründet ist. Im elektronenmikroskopischen Bild unterscheidet sich der Aufbau der Zwiebelschalenbildung bei hypertrophischer Neuritis nicht von der experimentell hervorgerufenen. Somit darf die Pathogenese als wohlverstanden gelten, die sich in der Form der hypertrophischen Neuritis (Dejerine - Sottas) zeigende Nervenschädigung ist als wahrscheinlich sekundär bedingt auffassen. -

Neurinom und Neurofibrom.

In den peripheren Nervengeschwülsten (Neurinom, Neurofibrom) stehen die Veränderungen im zwischenzelligen Raum im Vordergrund. Mukoides Material und zahlreiche Bindegewebsfasern fallen auf, die Zellen liegen in einem grobmaschigen Zellverband. Besonders durch das Krankheitsbild der v. Recklinghausenschen Neurofibromatose wird deutlich, daß der Geschwulstentstehung ein generalisiertes und nicht ein lokal begrenztes Geschehen zugrundeliegt.

Während seines gesamten peripheren Verlaufes liegt der Nerv in einer schlauchartigen Fortsetzung der Leptomeninx, dem Perineurium. Eine neuere Arbeit (Hennig 1972) stellt allerdings die verallgemeinernde Auffassung, daß Pia und Arachnoidea sich als perineurales Epithel in das periphere Nervensystem ausdehnen, in Frage. Das Perineurium baut sich aus mehreren Lagen (etwa 7 - 9) abgeflachter, von einer Basalmembran umgebener Epithelzellen auf. Die Arbeiten von Lehmann (1957) und Shanthaveerappa and Bourne (1962) machen es wahrscheinlich, daß das Perineural-epithel die Nervenfasern gegen die Gewebsflüssigkeit isoliert und eine Diffusionsbarriere bildet. Die enge Zellenzusammenfügung und 'dichte Verbindungen' (tight junctions) zwischen den Zellfortsätzen der Perineuralzellen bewirken, daß Metaboliten den Weg durch diese Zellen nehmen müssen. Shanthaveerappa and Bourne schreiben: "This barrier separates the nerve fibers completely from contact with the normal body fluids and houses them in a specialized environment of their own." Klemm (1970) konnte nachweisen, daß das Perineurium eine Diffusion niedermolekularer Proteine (Peroxydase) bei epi- und endoneuraler Applikation verhindert. Die Peroxydase wurde von den Zellen durch Pinozytose aufgenommen, gelangte aber nie weiter als zur dritten Zelllage.

Als Voraussetzung für das Funktionieren einer Diffusionsbarriere muß ein kapillärer "Kurzschluß" ausgeschlossen sein. Es existiert eine Blutnervenschranke. Die Kapillaren des Endoneuralraumes zeigen überwiegend eine positive alkalische Phosphataseaktivität, allerdings besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen epi- und endoneuraler Gefäßaktivität (Hennig). Nach den Ergebnissen von Olsson (1971) ist die Permeabilität endoneuraler Kapillaren in den verschiedenen Abschnitten des peripheren Nervensystems unterschiedlich. Als Ausdruck einer existierenden Blutnervenschranke besitzen die Endothelzellen der Kapillaren 'tight junctions' zwischen nachbarlichen Zellen (Krücke 1972).

Eine Störung in diesem System führt zwangsläufig zu einem Zusammenbruch des besonderen Milieus der Nervenfasernumgebung. Als Ausdruck dieses Geschehens kommt es im Nervenquerschnittsbild zu einer sichtbaren Verquellung, und die Nervenfasern werden auseinandergedrängt (s. Zeichnung bei Harkin and Reed). Gemäß der zuvor entwickelten Hypothese kann es zu einer molekularen Umlagerung von Basalmembranbausteinen kommen. Eine höhere Affinität der Mukopolysaccharide zu anderen Ladungsträgern zieht die Aggregation von Tropokollagenmolekülen nach sich, und die Bildung von Fibrillenvorstufen ist die Folge.

Es wird angenommen, daß die Entwicklung der Nervengeschwülste in einer Störung der perineuralen Diffusionsbarriere oder der Blutnervenschranke begründet ist. Wie das langsame Geschwulstwachstum zeigt, entsteht diese Veränderung der Barrierenfunktion nur zögernd. Sie mag im Bild des einzeln auftretenden Neurinoms, beispielsweise am Akustikusnerven, umschriebener Art sein, dem von Recklinghausenschen Krankheitsbild jedoch liegt eine angeborene, generalisierte Form der Barriereninsuffizienz zugrunde und erklärt das multiple wie auch zeitlich pro-

longierte Auftreten von Neurofibromen, Sofern die perineurale Diffusionsbarriere betroffen ist, könnte das besonders in der weiteren Peripherie gehäufte Erscheinen neurofibromatöser Veränderungen durch eine anatomische Prädisposition erklärt werden. Mit zunehmendem distalen Nervenverlauf flacht sich das Perineurium ab, die Schwelle bis zum Erreichen einer Barriereninsuffizienz liegt tiefer. Ähnliches könnte auch für den Grenzbereich zwischen Arachnoidea und Perineurium gelten - beide Membranen zeigen im Vergleich Differenzen in ihrer enzymatischen Ausstattung (Hennig) -, eine gegebene Schwäche der Diffusionsbarriere mag hier eher manifest werden. Diese Überlegungen müssen jedoch vorerst spekulativ bleiben. Morphologischer Ausdruck einer Barriereninsuffizienz könnte etwa das Fehlen von 'tight junctions' sein.

Auch in dieser Arbeit wurde zwischen Neurofibrom und Neurinom unterschieden. Besonders der Gewebetypus A des Neurinoms imponiert durch seinen Zellreichtum, häufig kommt es zu Wirbelbildungen, zahlreiche Bindegewebsfasern durchziehen das Gewebe. Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt der Extrazellulärraum die gleichen Merkmale wie der des Neurofibroms. Vermehrung von Basalmembranmaterial, in dieses eingebettete Kollagenfibrillen und 'long spacing collagen' zeigen an, daß beiden Geschwulstarten derselbe Pathomechanismus zugrundeliegt. Das typische Gewebsbild (Typ A und B) des Neurinoms spricht auch dafür. Im neurinomatösen Gewebe ist lediglich die zelluläre, das heißt proliferative Antwort auf die Veränderung des Umgebungsmilieus ausgeprägter, und wie die noch erhaltene Struktur des Basalmembranschlauches im Gewebetypus A zeigt - es kommt zur Bildung Hanken-Büngnerscher Bänder -, ist teilweise eine weniger starke

Störung der Barrierenfunktion zu vermuten. Der Typus B, im übrigen vergleichbar dem neurofibromatösen Gewebe, enthält eine deutlichere mukoid-fibroblastische Komponente, und die fehlende Beeinflussung durch einen erhaltenen Basalmembranschlauch bewirkt die diffusere Anordnung der proliferierenden Schwannzellen. Nicht, wie Antoni annimmt, geht der Typ B durch degenerative Ereignisse aus dem Typ A hervor, sondern beide Formen repräsentieren verschiedene Zellreaktionen auf denselben Reiz. Eine Unterscheidung in Neurinom und Neurofibrom erscheint jedoch aufgrund der resultierenden histologischen Bilder als gerechtfertigt.

Die hier entwickelte Hypothese zur Pathogenese der Nervengeschwülste (Neurinom, Neurofibrom) vermag wohl alle im vorigen Kapitel geschilderten Zustandsbilder zu erklären. Nürnberger und Korting beschreiben einen hohen Mukopolysaccharidgehalt im Gewebe des wachsenden Neurofibroms. Diese Beobachtung stimmt mit der hier postulierten Basalmembranschädigung überein, die gleichzeitig auch die erste faßbare Manifestation der Geschwulstentwicklung ist. Das weitere Geschehen ist durch die beginnende fibroblastische Aktivität der Schwannzellen gekennzeichnet, eine Mitbeteiligung endoneuraler Bindegewebszellen ist in diesem Stadium sicherlich nicht auszuschließen. Werden anfänglich noch zahlreiche Achsenzylinder oder Regenerationsaxone im Tumorgewebusbild gesehen, so fallen sie doch zunehmend der Degeneration anheim. Die Axondegeneration mag einerseits die Erklärung in der Zerstörung des normalen Umgebungsmilieus finden, zum anderen ist sie aber auch hinreichend durch den von den proliferierten Schwannzellen und vermehrten Bindegewebelementen ausgeübten Druck erklärt. Die Zellproliferation und die Vermehrung bindegewebiger Substanzen können schließlich zu einem fibromartigen Bild führen.

Es liegt in der Natur dieser Arbeit, daß durch vergleichende Studien und Aufdeckung wechselseitiger Beziehungen nur wahrscheinliche Erklärungen aufgezeigt werden können. Es bleibt so weiteren Arbeiten überlassen, den endgültigen Beweis für eine fibroblastische Aktivität Schwannscher Zellen unter pathologischen Veränderungen zu führen, und auch die These zur Entwicklung peripherer Nervengeschwülste bedarf experimenteller wie morphologischer Überprüfung.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Fünf verschiedene histopathologische Bilder des peripheren Nervens werden beschrieben und bezüglich der Morphologie und des reaktiven Verhaltens der Schwannzelle miteinander verglichen. Es sind dies: segmentale und sekundäre Degeneration, sog. Zwiebel-schalenformation mit hypertrophischer Neuritis, Neu-rinom und Neurofibrom. Als Befunde werden angegeben:

I.) Pathologische Vorgänge im peripheren Nerven manifestieren sich an der Schwannzelle in der Bildung von Zellausläufern und im Verlust der Endoneuralschei-de neben dem stets beobachteten reaktiven Prolifera-tionsgeschehen. Im Zytoplasma fallen mitunter kleine Vesikel oder tubuläre und zisternenartige Membransyste-me auf. Als regelmäßigen Befund werden intrazytoplasma-tische Filamente beschrieben, die als Ausdruck der reaktiven fibroblastischen Aktivität der Schwannzelle gedeutet werden.

II.) Die Schwannsche Zelle ist Bildner der ihr aufliegenden Basalmembran. Sie verleiht der Schwann-schen Zelle Stabilität, ebenso wie die zahlreichen, sie umhüllenden und mit der Basalmembran eng verwor-benen Gitterfasern. In der Basalmembran liegen Tropo-kollagen und Mukopolysaccharide in einer niederen Ord-nungsstufe zusammen. Es wird angenommen, daß der ge-meinhin als Retikulin bezeichnete Fasertyp aus den Substrukturen der Basalmembran hervorgeht, dergestalt, daß der Mukopolysaccharidanteil zu einem höheren Maß dissoziiert, und es durch Kristallisation zur Faser-bildung kommt. Zwischen Basalmembran, Retikulin und

und Kollagen bestehen Unterschiede, die dynamischer Art zu sein scheinen. Die Schwannzelle ist zur Kollagenbildung befähigt.

III.) Unter pathologischen Verhältnissen kann es durch Irritation der geordneten Basalmembranstruktur zur Bildung von Faservorstufen kommen. Anzeichen hierfür ist das Auftreten von 'long spacing collagen'.

IV.) Zwischen segmentaler Demyelinisation und Zwiebelschalenformation bestehen enge pathogenetische Verwandtschaften. Auslösend für beide Krankheitsbilder ist eine primär an der Schwannzelle angreifende Schädigung, deren Aetiologie vielgestaltig ist. Da der Basalmembranschlauch der Nervenfasern intakt ist, erklärt sich die Zwiebelschalenformation als Folge wiederholter Entmarkungsvorgänge mit nachfolgender Proliferation, die in zirkuläre Bahnen gelenkt werden muß.

V.) Es wird angenommen, daß die peripheren Nervengeschwülste, Neurinom und Neurofibrom, als Reaktion auf eine Störung der perineuralen Diffusionsbarriere oder der Blutnervenschranke entstehen. Diese Störung mag im Bild solitärer Tumoren umschrieben sein, im Bild der v. Recklinghausenschen Neurofibromatose nimmt sie jedoch eine generalisierte Form an. Durch verschiedenartiges reaktives Verhalten der Schwannzellen erklärt sich der im histologischen Bild sichtbare Unterschied zwischen Neurinom und Neurofibrom, eine Unterscheidung zwischen beiden erscheint jedoch gerechtfertigt. Die Schwannsche Zelle wird als Bildner der meisten Bindegewebelemente angesehen, eine Mitbeteiligung endoneuraler Fibroblasten ist anzunehmen.

LITERATURVERZEICHNIS.

- Antoni, N.: Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome, J.F. Bergmann, München, 1920.
- Austin, J.H.: Observation on the Syndrom of Hypertrophic Neuritis (the Hypertrophic Interstitial Radiculo-neuropathies), Medicine 35: 187 - 237, 1956.
- Bailey, P. and J.D. Herrmann: The Role of Cells of Schwann in the Formation of Tumors of the Peripheral Nerves, Amer. J. Path., 14: I - 38, 1938.
- Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Aufl., 1967.
- Baroni, C.: On the Relationship of Mast Cells to Various Soft Tissue Tumors, Brit. J. Cancer., 18: 686 - 691, 1964.
- Blümcke, S.: Elektronenoptische Untersuchungen an Schwannschen Zellen während der initialen Degeneration und frühen Regeneration, Beitr. path. Anat., 128: 238 - 258, 1963.
- Blümcke, S. and H.R. Niedorf: Electron Microscopic Studies of Schwann Cells during the Wallerian Degeneration with Special Reference to the Cytoplasmic Filaments, Acta neuropath. (Berl.), 6: 46 - 60, 1966.
- Büngner, O. von: Über die Degenerations- und Regenerationsvorgänge am Nerven nach Verletzungen, Beitr. path. Anat., 10: 321 - 387, 1891.
- Cravioto, H.: The Ultrastructure of Acoustic Nerve Tumors, Acta neuropath. (Berl.), 12: 116 - 140, 1969.
- Creutzfeld, H.G., Curtius, F. and K.H. Krüger: Zur Klinik, Histologie und Genealogie der Dejerine-Sottasschen Krankheit, Arch Psychiat. Nervenkr 186: 341 - 360, 1951.

- Dejerine, J. und Sottas, J.: Sur la névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance, C.R.Soc. Biol., 45: 63 - 96, 1893
- Dejerine, J. und André-Thomas: Sur la névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance, Nouv Iconog. Salpetrière, 19: 477 - 509, 1906.
- Dische, Z.: The Glycans of the Mammalian Lens Capsule - a Model of Basement Membrane, in: Small Blood Vessel Involvement in Diabetes Mellitus, editors: M.D. Siperstein et al., American Institute of Biological Sciences, Wash.D.C., 1964.
- Doenikow, B.: Beiträge zur Histologie und Histopathologie der peripheren Nerven, Histol. Arb. Großhirnrinde, 4: 445 - 630, 1911.
- Dyck, P.J.: Experimental Hypertrophic Neuropathy-, Pathogenesis of Onion-Bulb Formations Produced by Repeated Tourniquet Applications Arch. neurol. (Chic.), 21: 73 - 95, 1969.
- Feigin, I.: The Nerve Sheat Tumor, Solitary and in von Recklinghausen's Disease; A Unitary Mesenchymal Concept, Acta neuropath. (Berl.), 17, 188 - 200, 1971.
- Gamble, H.J.: Comparative Electron Microscopic Observations on the Connective Tissues of a Peripheral Nerve and a Spinal Root in the Rat, J. Anat., London, 98: 17 - 29, 1964.
- Gathier, J.C. and G.W. Bruyn: Hypertrophic Interstitial Neuropathy, Hbk. of Clinical Neurology, 8, Part II, ed. by P.J. Vinken and G.W. Bruyn, North-Holland Publ., Amsterdam 1970.
- Geren, B.B.: The Formation from the Schwann Cell Surface of Myelin in the Peripheral Nerves of Chick Embryos, Exp. Cell Res., 7: 558 - 562, 1954.
- Gombault, A.: Contribution a l'étude anatomique de la névrite parenchymateuse subaigue et chronique. Névrite segmentaire périaixile, Arch. de Neur. 1: 177 - 190, 1880/1881.

- Hackel, W.: Über das Neurinom (Lemmon) des Gehörnervens, Beitr. path. Anat., 88: 60 - 100, 1932.
- Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes, in: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd.III/3, Springer Berlin, 1968.
- Die Schwann'schen Zellen als Brücken der Regeneration am peripheren Nerven, in: Medizinische Mitteilungen von B. Braun Melsungen, Band 46, Heft 116, 1972.
- Hall, B.W.: Renal Glomerular Basement Membrane as a Macromolecular System Forming a Complex Multiple Random-Slit Membrane Filter, Anat. Rec., 151: 356 - 364, 1966.
- Harkin, J.C. and R.J. Reed: Tumors of the Peripheral Nervous System, Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fasc. 3, A.F.I.P., Washington, 1969.
- Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, 1967.
- Klemm, H.: Das Perineurium als Diffusionsbarriere gegenüber Peroxydase bei epi- und endoneuraler Applikation, Z. Zellforschung, 108: 431 - 445, 1970.
- Koepen, H.: Biochemical Study of Chronic Interstitiell Hypertrophic Neuropathy, VI. int. Kongr. Neuropath., Masson et Cie, Editeurs, Paris 1970.
- Kramer, W.: Tumours of Nerves, Hbk. of Clinical Neurology, 8, Part II ed. by P.J. Vinken and G.W. Bruyn, North-Holland Publ., Amsterdam, 1970.
- Krücke, W.: Zur Histopathologie der neuralen Muskelatrophie, der hypertrophischen Neuritis und Neurofibromatose, Arch. Psychiat. Nervenkr., 115: 180 - 236, 1942.
- Erkrankungen der peripheren Nerven, in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band XIII/5, Herausg. O. Lubarsch, F. Henke und R. Rössle, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - Göttingen, 1955.

- Morphologische Pathologie traumatischer Nervenläsionen,
in: Medizinische Mitteilungen von B. Braun Melsungen,
Band 46, Heft 116, 1972.
- Lambers, K. und J.C. Ortiz De Zarate: Zentrale und periphere
Neurofibromatose und Hypertrophische Neuritis, Zeitschr.
f. Nervenh., 169: 296 - 307, 1952.
- Lampert, P.W. and S.S. Schochet: Demyelination and Remyeli-
nisation in Lead Neuropathy: Electron Microscopic Studies,
J. Neuropath. Exp. Neurol., 27: 527 - 545, 1968.
- Lazarow, A. and E. Speidel: The Chemical Composition of Glome-
rular Basement Membrane and its Relationship to the
Production of Diabetic Complications, in: Small Blood
Vessel Involvement in Diabetes Mellitus, editors: M.D.
Siperstein et al., American Institute of Biological
Sciences, Wash. D.C., 1964.
- Lehmann, H.J.: Über Struktur und Funktion der perineuralen Dif-
fusionsbarriere, Z. Zellforsch., 46: 232 - 241, 1957.
Die Nervenfasern, in: Handbuch der mikroskopischen Anatomie
des Menschen, Band IV/4, Herausg. W. Bargmann, Springer
Berlin, 1959.
- Luse, S.A.: Electron Microscopic Studies of Brain Tumors, Neurology,
10: 881 - 905, 1960.
- Mayer, S.: Über Vorgänge der Degeneration und Regeneration im un-
versehrten peripherischen Nervensystem, Z. Heilkunde 2,
154 - 258, 1881.
- Merker, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die
Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe, Langen-
becks Arch. klin. Chir., 297: 411 - 423, 1961.
- Mollo, F. and Monga, G.: Banded Structures in the Connective
Tissue of Lymphomas, Lymphadenitis and Thymomas, Virchows
Arch. Abt. B, 7: 356 - 366, 1971.

- Murray, M.R. and A.P. Stout: Demonstration of the Formation of Reticulin by Schwannian Tumour Cells in Vitro, *Amer. J. Path.*, 18: 585 - 589, 1942.
- Nathaniel, E.J.H. and D.C. Pease: Collagen and Basement Membrane Formation by Schwann Cells during Nerve Regeneration, *J. Ultrastruct. Res.*, 9: 550 - 560, 1963.
- Nestmann, F.: Zur Histologie der Neurinome, *Virchows Arch.* 265: 646 - 664, 1927.
- Nürnberg, F. und G.W. Korting: Zum Vorkommen saurer Mukopolysaccharide in Neurofibromen und Neurofibrosarkomen, *Arch. klin. exp. Dermat.*, 235: 97 - 114, 1969.
- Nürnberg F. und G. Müller: Zur Ultrastruktur des Neurofibroms, *Arch. klin. exp. Dermat.*, 237: 796 - 799, 1970.
- Ochoa, J. and W.G.P. Mair: The Normal Sural Nerve in Man II, *Acta neuropath. (Berl.)*, 13: 217 - 239, 1969.
- Ohnisi, A.: Onion Bulb like Structures in Von Recklinghausens Disease, *Acta neuropath. (Berl.)*, 20: 258 - 263, 1972.
- Olsson, Y.: Studies on Vascular Permeability in Peripheral Nerves. IV. Distribution of Intravenously Injected Protein Tracers in the Peripheral Nervous System of Various Species, *Acta neuropath. (Berl.)*, 17: 114 - 126, 1971.
- Pease, D.C.: The Basement Membrane: Substratum of Histological Order and Complexity, IV. int. Kongr. für Elektronenmikroskopie, Verhandlungen, Band II, Springer Berlin, 1960.
- Pierce, G.B.: A.R. Midgley and J. Sri Ram: The Histogenesis of Basement Membranes, *J. exp. Med.*, 117: 339 - 348, 1963
- Pineda, A.: Mast Cells - Their Presence and Ultrastructural Characteristics in Peripheral Nerve Tumors, *Arch. neurol.*, 13: 372 - 382, 1965.
- Electron Microscopy of the Lemmocyte in Peripheral Nerve Tumors (Neurolemmomas), *J. Neurosurg.*, 25: 35 - 44, 1966.

- The Fine Structure of Peripheral Nerve Tumors, Current Concepts, VI. int. Kongr. Neuropath., Masson et Cie. Editeurs, Paris 1970.
- Porter, K.R.: Cell Fine Structure and Biosynthesis of Intracellular Macromolecules, Biophys. J., (I) Suppl.; 167 - 196, 1964.
- Raimondi, A.J. and F. Beckmann: Perineural Fibroblastomas: Their Fine Structure and Biology, Acta neuropath. (Berl.), 8: 1 - 23, 1967.
- Ramsay, H.: Fibrous Long-Spacing Collagen in Tumours of the Nervous System, J. Neuropath. exp. Neurol., 24: 40 - 48, 1965.
- Rapaport, S.M.: Medizinische Biochemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 5. Aufl., 1969.
- Recklinghausen, F. v.: Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen, Berlin 1882.
- Revel, J.-P. and E.D. Hay: An Autoradiographic and Electron Microscopic Study of Collagen Synthesis in Differentiating Cartilage, Z. Zellforsch., 61: 110 - 144, 1963.
- Robertson, J.D.: The Ultrastructure of Adult Vertebrate Peripheral Myelinated Nerve Fibers in Relations to Myelinogenesis, J. biophys. biochem. Cytol., 1: 271 - 278, 1955.
- Roussy, G. and Cornil, L.: Névrite hypertrophique progressive non familiale de l'adulte, Ann. Med., 6: 296 - 305, 1919.
- Russell, D.S. and Rubinstein, L.J.: Pathology of Tumours of the Nervous System, Edward Arnold Ltd., London, third edition, 1971.
- Schmincke, A.: Recklinghausensche Krankheit, in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band XIII/4, Herausg. O. Lubarsch, F. Henke, R. Rossle, Springer Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1955

- Schröder, J.M.: Die Hyperneurotisation Büngnerscher Bänder bei der experimentellen Isoniazid-Neuropathie: Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen, Virchows Arch. Abt. B, 1: 131 - 156, 1968.
- Zur Feinstruktur der Degeneration und Regeneration im peripheren Nerven, Medizinische Mitteilungen von B. Braun Messungen, Band 46, Heft 116, 1972.
- Schwarz W., H.J. Merker und A. Kutsche: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in Fibroblastenkulturen, Z. Zellforsch., 56: 107 - 124, 1962.
- Seiler, N. und Schröder, J.M.: Beziehungen zwischen Polyaminen und Nukleinsäuren. II. Biochemische und feinstrukturelle Untersuchungen am peripheren Nerven während der Wallerschen Degeneration, Brain Res., 22: 81 - 103, 1970.
- Shanthaveerappa, T.R. and G.H. Bourne: The "Perineural Epithelium", a Metabolically Activ, Continuous, Protoplasmic Cell Barrier Surrounding Peripheral Nerve Fascicule, J. Anat. London, 96: 527 - 538, 1962.
- Spatz, H.: Über die Vorgänge nach experimenteller Rückenmarksdurchtrennung mit besonderer Berücksichtigung der Unterschiede der Reaktionsweise des reifen und des unreifen Gewebes, Histol. Arb. Großhirnrinde, Erg. Band 1921.
- Spiegel, E.A.: Die physikalischen Veränderungen der Markscheide im Beginn der Wallerschen Degeneration, Beitr. path. Anat., 70: 215 - 220, 1922.
- Stansky, E.: Über diskontinuierliche Zerfallsprozesse an der peripheren Nervenfasern, J. Psych. u. Neurologie, 1: 169 - 199, 1903.
- Stochdorph, O.: Über Gewebsbilder von Tumoren der peripheren Nerven, Acta neuropath. (Berl.), 4: 245 - 266, 1965.
- Tarlov, I.M.: Origin of Perineurial Fibroblastoma, Amer. J. Path., 16: 33 - 40, 1940.

- Terzakis, J.A.: Substructure in an Epithelial Basal Lamina (Basement Membrane), *J. Cell. Biol.*, 35: 273 - 278, 1967.
- Thomas, P.K.: The Connective Tissues of Peripheral Nerve: An Electron Microscope Study, *J. Anat. London*, 97: 35 - 44, 1963
- Thomas, P.K. and R.G. Lascelles: The Pathology of Diabetic Neuropathy, *Quart. J. Med.*, 35: 489 - 509, 1966.
Hypertrophic Neuropathy, *Quart. J. Med.*, 36: 223 - 228, 1967.
- Velican, C.: Structural Heterogeneity of Basement Membranes and Reticular Fibres, *Acta anat. Basel*, 77: 540 - 559, 1970.
- Verocay, J.: Zur Kenntnis der Neurofibrome, *BEitr. path. Anat.*, 48: 1 - 70, 1910.
- Waggener, J.D.: Ultrastructure of Benign Peripheral Nerve Sheath Tumors, *Cancer, Philad.*, 19: 699 - 709, 1966.
- Waller, A.: Sur la reproduction des nerfs et sur la structure et les fonctions des ganglions spinaux, *Arch. Anat. Physiol. u. wiss. Med.* 1852, 392 - 401.
- Weber, K. und O. Braun-Falco: Zur Ultrastruktur der Neurofibromatose, *Der Huarzt*, 23: 116 - 122, 1972.
- Webster, H., D. Spiro, B. Waksman and R. Adams: Phase and Electron Microscopic Studies of Experimental Demyelination. II. Schwann Cell Changes in Guinea Pig Sciatic Nerves During Experimental Diphtheric Neuritis, *J. neuropath. exp. Neur.*, 26: 276 - 299, 1967.
- Wechsler, W. und H. Hager: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Wallerschen Degeneration der peripheren Säugetiernerven, *Beitr. path. Anat.* 126: 352 - 380, 1962.
- Wechsler, W. und K. Hossmann: Zur Feinstruktur menschlicher Acusticusneurinome, *BEitr. path. Anat.*, 132: 319 - 343, 1965.

- Weiss P. and H. Wang: Transformation of Adult Schwann Cells into Macrophages, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58: 273 - 275, 1945.
- Weller, R.O.: An Electron Microscopic Study of Hypertrophic Neuropathy of Dejerine-Sottas, J. Neurol. Neurosurg. Psych., 30: 111 - 125.
- Weller, R.O. and Das Gupta, T.K.: Experimental Hypertrophic Neuropathy: An Electron Microscope Study, J. Neurol. Neurosurg. Psych., 31: 34 - 42, 1968.
- Wood, G.C.: The Formation of Fibrils from Collagen Solutions III. Effekt of chondroitin Sulphate and some other Naturally Occuring Polyanions on the Rate of Formation. Bioch. J., 75: 605 - 612, 1960.
- Young, J.Z.: Contraction, Turgor and Cytoskeleton of Nerve Fibers, Nature 153: 333 - 335, 1944.
Structure, Degeneration and Repair of Nerve Fibers, Nature 156: 132 - 136, 1945.
- Zacks, S.J., H. Lipshut and F. Elliot: Histochemical and Electron Microscopic Observations on "Onion Bulb" Formations in a Case of Hypertrophic Neuritis of 25 Years Duration with Onset in Childhood, Acta neuropath. (Berl.), II: 157 - 173, 1968.
- Zülch, K.J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste, in: Handbuch der Neurochirurgie, herausg. von H. Olivecrona und W. Tönnis, Band III, Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer 1956.

Herrn Prof. Dr. med. Otto Stochdorph danke
ich für die Stellung des Themas dieser Arbeit,
insbesondere für die großzügige Unterstützung,
die er mir während der Ausarbeitung gewährte.

Lebenslauf

Am 28. November 1948 wurde ich in Gadderbaum bei Bielefeld als drittes Kind von Dr.-Ing. Richard und Marianne Thier geboren. Von 1955 - 1959 besuchte ich in Büderich bei Düsseldorf die evangelische Volksschule, dann neun Jahre das altsprachliche Comenius-Gymnasium in Düsseldorf. Am 5. Juli 1967 bestand ich das Abitur.

Bis Ostern 1968 verbrachte ich sechs Monate als Krankenpfleger am Städt. Krankenhaus Westend in Berlin. Zum SS 1968 wurde ich dann an der FU Berlin als Student der Humanmedizin zugelassen und legte am 25. März 1969 das Vorphysikum ab.

Zum SS 1969 kam ich an die Universität München. Am 12. Oktober 1970 bestand ich hier das Physikum. Es folgten sechs Semester Studium klinischer Medizin an der Universität München.

Meine Famulatur verbrachte ich zum größten Teil an den Universitätskliniken in München; außerdem habe ich vier Wochen an der Stanford-University in Californien famuliert.

Am 18. Dezember 1973 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität München. Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent.

